



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ»

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΣΤΕΛΛΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας Γαστρεντερολογίας. Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας-Ιστορίας της Ιατρικής Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Κουκούλης Γεώργιος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής.

Λάρισα, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

“The influence of alcohol consumption in pancreatic cancer”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαιτέρως ευχαριστώ τον Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Καψωριτάκη Ανδρέα, ο οποίος παρακολούθησε με ενδιαφέρον και κριτική διάθεση όλα τα στάδια της διατριβής, παρείχε χρήσιμες συμβουλές για τη βελτίωσή της και συνέβαλε με τις υποδείξεις του στη διαμόρφωση και ολοκλήρωσή της.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ανατομίας-Ιστορίας της Ιατρικής Σγάντζο Μάρκο και τον Κύριο Κουκούλη Γεώργιο, μέλη της τριμελούς επιτροπής για το ενδιαφέρον, με το οποίο περιέβαλαν την παρούσα εργασία και το χρόνο που διέθεσαν.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερα την οικογένειά μου που για την στήριξη που μου παρείχαν σε όλη την διάρκεια της φοίτησης μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	10
2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	12
2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	13
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	14
2.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	15
2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	17
2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	21
3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	22
3.1 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	22
3.1.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ 0, ΙΑ ΚΑΙ ΙΒ	25
3.1.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΒ ΚΑΙ ΙΙΙ	28
3.1.4 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΙV	28
3.2 ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ	32
3.2.1 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	32
3.3 ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;.....	34
3.4 ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΖΩΗ.....	35
4. ΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΩΝ.....	36
5. ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	46
5.1 Η ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	46
5.2 ΑΛΚΟΟΛ	48
5.3. ΑΛΚΟΟΛ, ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ	50
ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ	50
6. ΠΑΓΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ	53
6.1 ΜΕ ΠΟΙΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟ ΑΛΚΟΟΛ	53
6.1.2 ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	55
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	56

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	59

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αυτή η μελέτη στοχεύει να συζητήσει την κατανάλωση αλκοόλ ως παράγοντα κινδύνου για καρκίνο μείζονος σημασίας. Πραγματοποιήσαμε αναζητήσεις στις εξής βάσεις δεδομένων: PubMed, science direct και google scholar χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα κριτήρια συμπερίληψης: μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε στα αγγλικά τα τελευταία 10 χρόνια και αφορούσε τη σχέση ανάμεσα στο αλκοόλ και στον κίνδυνο ανάπτυξης του καρκίνου. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η μέτρια έως βαριά κατανάλωση οινοπνεύματος αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του φάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας, του οισοφάγου, του λάρυγγα, του στομάχου, του παχέος εντέρου, του κεντρικού νευρικού συστήματος και του παγκρέατος, του μαστού και του προστάτη. Αυτή η επισκόπηση δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ του οινοπνεύματος, της κατανάλωσης και του αυξημένου κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστης, του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Παρατηρήθηκε επίσης ότι ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι αντιστρόφως ανάλογη με την κατανάλωση του αλκοόλ. Η συστηματική μας ανασκόπηση επιβεβαίωσε την κατανάλωση αλκοόλ ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος (PCA) είναι η κατανάλωση οινοπνεύματος, αλλά δεν υπάρχει καθορισμός του βαθμού κινδύνου που σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά κατανάλωσης.

Εξετάζοντας τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης του αλκοόλ και του παγκρεατικού καρκίνου σε μία μελέτη περιπτώσιολογικού ελέγχου του πληθυσμού (532 περιπτώσεις, 1.701 μάρτυρες) στην περιοχή του San Francisco.

Οι έλεγχοι σύμφωνα με τον πληθυσμό συσχετίστηκαν με συχνότητα αναλόγως την ηλικία εντός των πενταετών κατηγοτιών, με το φύλο και με τον τόπο διαμονής στι περιπτώσεις που εντοπίστηκαν με ταχεία εξακρίβωση στο μητρώο του καρκίνου. Στοιχεία σχετικά με την κατανάλωση του αλκοόλ, συμπεριλαμβανομένης της υπερκατανάλωσης (≥ 5 ποτά την ημέρα), συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια προσωπικών συνεντεύξεων.

Οι αναλογίες αποδόσεων (OR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας προσαρμοσμένη άνευ όρων λογική παλινδρόμηση. Ανάλογα με τη δόση, τη διάρκεια και το πρότυπο κατανάλωσης, αυξήθηκαν οι ΙΑΠ 1.5- έως 6 φορές μεταξύ των ανδρών, αλλά όχι των γυναικών. Στους άνδρες οι ΕΑΠ αυξήθηκαν με την αύξηση της συνολικής κατανάλωσης αλκοόλ (22-35 ποτά / εβδομάδα ή = 2,2, 95% CI= 1,1-4,0, ≥ 35 ποτά ανά εβδομάδα OR=2,6, 95% CI = 1,3-5,1, p-trend = 0,04). Οι πιο αξιοσημείωτες ήταν οι επιδράσεις με ιστορικό υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (OR = 3,5, 95% CI = 1,6-7,5) συμπεριλαμβανομένου αυξημένου αριθμού ποτών ανά ημέρα (p-trend = 0,002) και αυξημένων χρόνων υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (p-trend =).

Σε πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα που περιελάμβαναν το κάπνισμα και άλλα σύγχυση, οι ΙΑΠ για κατανάλωση αλκοόλ σε άνδρες ήταν κάπως υψηλότερες από ό, τι σε μοντέλα προσαρμοσμένα ανάλογα με την ηλικία. Τα αποτελέσματα από τις αναλυτικές αναλύσεις μας παρέχουν υποστήριξη για την κατανάλωση βαριάς αλκοόλης (συμπεριλαμβανομένης της υπερκατανάλωσης) ως παράγοντα κινδύνου για την PCA στους άνδρες.

Λέξεις κλειδιά: Παγκρεατικά νεοπλάσματα, Διαταραχές που σχετίζονται με το αλκοόλ, Μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, Κίνδυνος, Επιδημιολογία, Αλκοόλ, Αλκοολούχα ποτά

ABSTRACT

The main risk factor for pancreatic cancer (PCA) is alcohol consumption, but there is no definition of the degree of risk associated with consumption characteristics.

Considering the correlation between alcohol consumption and pancreatic cancer in a case-by-case population study (532 cases, 1,701 martyrs) in the San Francisco area.

Population-based controls were correlated with frequency according to age within the five-year classes, gender and place of residence in cases identified by rapid identification in the cancer registry. Data on alcohol consumption, including over-consumption (≥ 5 drinks per day), were collected during personal interviews.

The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using unadjusted logical regression. Depending on the dose, duration and pattern of consumption, the ORs have increased 1.5 to 6 times between men, but not women. In men, CRDs increased with an increase in total alcohol consumption (22-35 drinks / week or = 2.2, 95% CI = 1.1-4.0, ≥ 35 drinks per week OR = 2.6, 95% CI = 1.3-5.1, p-trend = 0.04). The most notable were the effects with a history of excessive alcohol consumption (OR = 3.5, 95% CI = 1.6-7.5) including an increased number of beverages per day (p-trend = 0.002) and increased overdose p-trend =).

In fully tailored models that included smoking and other confusion, the OR for alcohol consumption in men was somewhat higher than in age-adjusted models. Our analytical analysis results provide support for heavy alcohol consumption (including overexploitation) as a risk factor for PCA in men.

Keywords: Pancreatic neoplasms, Alcohol-related disorders, Case-control studies, Risk, Epidemiology, Alcohol drinking, Alcoholic beverages

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παγκρέατος διαγνωρίζεται σε περισσότερα από 124.000 άτομα παγκοσμίως ανά έτος και είναι σχεδόν ομοιόμορφα θανατηφόρος στις αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες περιοχές, με το χαμηλότερο συνολικό ποσοστό επιβίωσης 5 ετών για όλους τους καρκίνους [Jemal A et al, 2006; Parkin DM et al, 2005]. Η θνησιμότητα του καρκίνου του παγκρέατος απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στην κατανόηση των αιτίων και των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με την ανάπτυξη αυτής της ασθένειας.

Το αλκοόλ εντοπίστηκε ασυνεπώς ως παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος [Bueno de Mesquita HB et al, 1992; Allen Ne et al, 2009]. Ιδιαίτερα σημαντικοί λόγοι ασυνέπειας που μπορεί να έχουν οδηγήσει σε αναφορές σχετικά με την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης οινοπνεύματος και του καρκίνου του παγκρέατος μπορεί να περιλάμβαναν ελλιπή αξιολόγηση και ανάλυση της δόσης του κινδύνου κατανάλωσης αλκοόλ σε μεγάλη κλίμακα, καθώς και του τρόπου κατανάλωσης αλκοόλ. Έτσι, απαιτούνται περισσότερες μελέτες βασισμένες στον πληθυσμό για να εξεταστεί αυτή η σχέση ενώ προσαρμόζονται για άλλους υποτιθέμενους παράγοντες κινδύνου και λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση της δόσης και της μορφής της έκθεσης σε οινόπνευμα. Διεξήγαμε τις τρέχουσες αναλύσεις για να εξετάσουμε τη σχέση ανάμεσα στον καρκίνο παγκρέατος και στη κατανάλωση αλκοόλ, με ιδιαίτερη προσοχή στα συναφή χαρακτηριστικά έκθεσης του χρόνου έναρξης της κατανάλωσης, της διάρκειας, και τη δόση, συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ.

1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το πάγκρεας είναι ένα όργανο κρυμμένο βαθειά μέσα στην κοιλιά. Ίσως γι' αυτό φαίνεται ότι ο Ιπποκράτης το αγνοούσε. Το περιγράφει για πρώτη φορά ο Ηρόφιλος περί το 300 π.Χ., ο Ρούφος ο Εφέσιος (100 μ.Χ.) το ονομάζει πάγκρεας (προφανώς παν + κρέας, γιατί δεν έχει κόκκαλα ή χόνδρους) και ο Γαληνός το αναφέρει ασαφώς, όλοι όμως αγνοούν τη λειτουργία του. Το 1532 ο Βέλγος ανατόμος Vesallius δίνει μία λεπτομερή περιγραφή του οργάνου, αγνοώντας όμως τον παγκρεατικό πόρο. Τον περιγράφει ο Wirsung το 1642, πιστεύοντας πως εξυπηρετεί στην είσοδο των τροφών που έρχονται από το στομάχι. Ο Σουηδός περιγράφει την πολυουρία, πολυδιψία και πολυφαγία που με το σακχαρώδη διαβήτη που ήταν τότε γνωστή νόσος. Ο Άγγλος Wharton βρίσκει μεγάλη ομοιότητα με τους σιαλογόνους αδένες και ο Γερμανός Sommering το ονομάζει σιαλογόνο αδένα της κοιλιάς (1795).

Ο Ολλανδός Silvius απομονώνει το παγκρεατικό "άνοστο" και "οξύ άλας". Το 1735 ο Van Baller παρατηρεί την κοινή εκβολή του παγκρεατικού και του χοληδόχου πόρου και το 1742 ο Santorini περιγράφει τον ελάχιστο παγκρεατικό πόρο. Το 1815 στο Λονδίνο ο Marcet ανακαλύπτει τη λιπάση, το 1840 στο Αμβούργο ο Kuhn περιγράφει τη θρυψίνη και λίγο αργότερα ο Schawamm την πεψίνη. Το πάγκρεας γενικά αγνοήθηκε κατά την αρχαιότητα, τόσο ως όργανο όσο και ως έδρα της νόσου. Η πρώτη περιγραφή του παγκρέατος αποδίδεται στον Herophilus. Ήταν στον 17ο αιώνα που περιγράφηκε ο κύριος αγωγός του οργάνου και αποδείχθηκε η σημασία του. Εκείνη την εποχή, ο Brunner πίστευε ότι το πάγκρεας δεν ήταν απαραίτητο για την πέψη και δεν συνέδεσε το πάγκρεας με διαβήτη. Ο Claude Bernard ανακάλυψε τη λειτουργία του παγκρέατος στην πέψη. Το 1922, η Banting και η Best έλαβαν δελτίο και κατέδειξαν την ικανότητα της ουσίας να προκαλέσει ανάκτηση σκύλου από διαβητικό κώμα. Το 1889, ο Reginald Fitz καθιέρωσε σταθερά την παγκρεατίτιδα ως οντότητα ασθένειας. Το 1927, αναφέρθηκε η πρώτη περίπτωση υπερινσουλινισμού λόγω όγκου των κυττάρων νησιδίων. Είκοσι οκτώ χρόνια αργότερα, Οι Zollinger και Ellison περιγράφουν δύο ασθενείς με ασυνήθιστα σοβαρή νόσο πεπτικού έλκους, και οι δύο από τους οποίους είχαν όγκους που εκκρίνουν μη ινσουλίνη από τα παγκρεατικά νησίδια. Στη συνέχεια, η γαστρίνη απομονώθηκε ως η ορμόνη υπεύθυνη για αυτό το σύνδρομο. Τον Μάρτιο του 1940, ο Δρ. O. Whipple πραγματοποίησε την πρώτη καταγεγραμμένη μονοπαθή παγκρεατική δωδεκαδακτομή. Από τότε έχει

σημειωθεί μεγάλη πρόοδος και σήμερα η μεταμόσχευση μεμονωμένων νησίδων και τμημάτων ολόκληρου του παγκρέατος είναι πραγματικότητα.

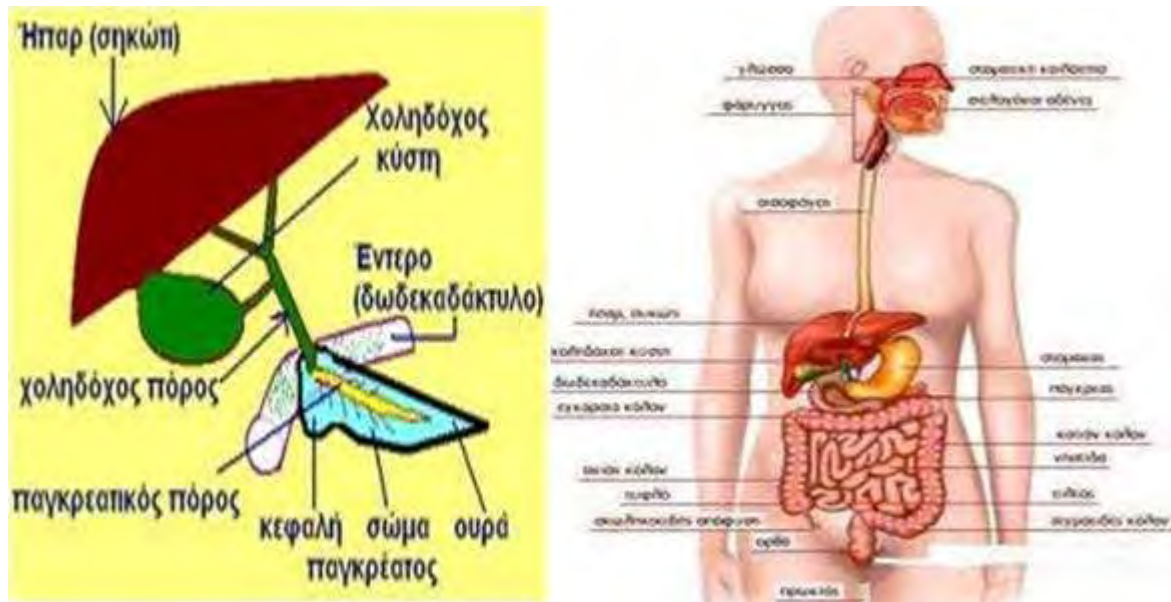
2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του παγκρέατος αναφέρεται στο πρωτογενές αδеноκαρκίνωμα του παγκρέατος, το οποίο αντιπροσωπεύει το 85% όλων των παγκρεατικών νεοπλασμάτων. Η πορεία του καρκίνου του παγκρέατος έχει αποδειχθεί ότι ακολουθεί ένα μοντέλο γραμμικής προόδου από προ-επεμβατικές παγκρεατικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασματικές βλάβες σε διηθητικό αδеноκαρκίνωμα του ποδιού. Δύο επιπλέον σαφώς καθορισμένες πρόδρομες αλλοιώσεις είναι το ενδοπρακτικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα και το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα.

Ο παγκρεατικός καρκίνος του παγκρέατος είναι μια νόσος, κατά την οποία παρουσιάζονται μη φυσιολογικά (καρκινικά) κύτταρα στον ιστό του παγκρέατος. Το πάγκρεας εντοπίζεται πίσω από το στομάχι στην κοιλιά και παράγει ινσουλίνη και πεπτικά ένζυμα. Απαρτίζεται από δύο μοίρες, οι οποίες λειτουργούν διαφορετικά: την εξωκρινή, που εκκρίνει τα πεπτικά ένζυμα στο πεπτικό σύστημα, που συμμετέχουν στον καταβολισμό των λιπιδίων και των πρωτεϊνών και την ενδοκρινή, η οποία εκκρίνει το γλυκογόνο και την ινσουλίνη στον ορό του αίματος, για να ελέγχονται τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Συνήθως, ο καρκίνος παρουσιάζεται στο εξωκρινές πάγκρεας, με περίπου το 75% των περιπτώσεων να παρατηρείται στην κεφαλή ή τον αυχένα του παγκρέατος [Inoue M et al, 2003].

2.1 ANATOMIA ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το πάγκρεας απαρτίζεται από τρία μέρη, την κεφαλή, το σώμα και την ουρά. Εντοπίζεται δίπλα από το στομάχι, το έντερο και άλλα όργανα, στην κοιλιά.



Εικόνα 1: Ανατομία του παγκρέατος

Πηγή: <https://sites.google.com/site/ntokojujjk/anatomia-kai-physiologia-tou-pankreatos>

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Στην Ευρώπη, ο καρκίνος του παγκρέατος κατέχει την 7^η θέση στον πληθυσμό και συγκεκριμένα, 11,6 άνδρες / 100.000 εμφανίζουν τον καρκίνο ετησίως. Η Κύπρος έχει την τελευταία θέση, με 4,7 άνδρες και η Ουγγαρία την πρώτη θέση με 17,2 άνδρες. Όσον αφορά τις γυναίκες, ο επιπολασμός είναι 8,1 γυναίκες / 100.000, με την Κύπρο να κατέχει πάλι την τελευταία με 2,1 γυναίκες και την Φιλανδία να έχει την πρώτη θέση με 11,4 γυναίκες. Ο παγκρεατικός καρκίνος είναι η αιτία θανάτου για περίπου 35.000 άνδρες ετησίως, όπως και για τις γυναίκες. Καθώς αυξάνεται η ηλικία, αυξάνεται και ο επιπολασμός των περιπτώσεων του παγκρεατικού καρκίνου, με την πλειοψηφία αυτών να παρουσιάζεται άνω της ηλικίας των 65 ετών.

Εφόσον η νόσος δεν έχει συμπτώματα, συνήθως η διάγνωση συμβαίνει όταν ο καρκίνος έχει μεταναστεύσει και σε άλλα όργανα. Ο καρκίνος του παγκρέατος παραμένει ασυμπτωματική για αρκετό καιρό, η διάγνωση συνήθως γίνεται όταν ο όγκος έχει επεκταθεί σε άλλα όργανα. Είναι η πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο [Jemal A et al, 2009].

2.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ακόμα και στις μέρες μας, δεν υπάρχει ξεκάθαρη διάγνωση, διότι ο καρκίνος του παγκρέατος βρίσκεται σε ανάπτυξη. Η πλειοψηφία των περιστατικών του παγκρεατικού καρκίνου, με ποσοστό 90%, δεν είναι επακόλουθο από την επίδραση ενός παράγοντα. Εντούτοις, πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του παγκρεατικού καρκίνου, χωρίς όμως να είναι απαραίτητο ότι θα προκαλέσουν τη νόσο [Lyon JL et al, 1992].

Οι πιο κοινοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του παγκρέατος είναι:

Γονίδια: Είναι γεγονός ότι μερικές γονιδιακές μεταλλάξεις έχουν σχέση με τον παγκρεατικό καρκίνο, με τις περισσότερες περιπτώσεις να εμφανίζουν μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS (80%), p53 (50%) και p16, τα οποία ελέγχουν την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Επιπρόσθετα, μεταλλάξεις στα γονίδια, CDKN2 (90%) και DPC4/Smad4 (50%), σχετίζονται με τον παγκρεατικό γονίδιο. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA2, οι οποίες προκαλούν το σύνδρομο του κληρονομικού καρκίνου μαστού και ωοθηκών, είναι παρόντες σε ορισμένα περιστατικά του καρκίνου του παγκρέατος.

Η κληρονομική παγκρεατίτιδα, το σύνδρομο Peutz-Jeghers, το άτυπο οικογενές σύνδρομο με πολλαπλούς σπίλους μελάνωμα (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome - FAMMM), το σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου μαστού και ωοθηκών και ο κληρονομικός μη - πολυποδοειδής καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer - HNPCC ή σύνδρομο Lynch), τα οποία είναι σπάνια κληρονομικά σύνδρομα, σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του παγκρέατος.

Όσον αφορά την κληρονομικότητα του καρκίνου του παγκρέατος, η παρουσία της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού (γονείς ή αδέρφια) ή δεύτερου βαθμού (θείοι, θείες ή ξαδέρφια), αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης. Περίπου το 5-10% των περιπτώσεων του παγκρεατικού καρκίνου οφείλεται σε οικογενή χαρακτήρα [Mack TM et al, 1986].

Κάπνισμα: Το 25% των ατόμων, που νοσούν με καρκίνο του παγκρέατος καπνίζουν μακροχρόνια ή κάπνιζαν για πολύ καιρό στο παρελθόν. Το κάπνισμα, σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα σύνδρομα, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης.

Ηλικία: Όπως προαναφέρθηκε στην ενότητα 2.2 της παρούσας εργασίας, όσο αυξάνεται η ηλικία του ατόμου, τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του παγκρέατος. Συνήθως, τα περιστατικά της νόσου παρουσιάζονται μεταξύ των ηλικιών 60-80 έτη.

Παχυσαρκία: Όταν ένα άτομο είναι παχύσαρκο, και κατά συνέπεια έχει αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, έχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης του παγκρεατικού καρκίνου.

Χρόνια παγκρεατίτιδα: Το αδеноκαρκίνωμα του παγκρέατος συνήθως είναι επακόλουθο της χρόνιας παγκρεατίτιδας, σε συνδυασμό με τα γενετικά σύνδρομα και το κάπνισμα. Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με τον παγκρεατικό καρκίνο αλλά δεν αποτελεί προδιαθεσικός παράγοντας, αλλά την πρώτο σημείο υποψίας του καρκίνου. Επιπλέον, η κατανάλωση οινοπνεύματος, όπως και του κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του παγκρεατικού καρκίνου. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται με το κάπνισμα και τους γενετικούς παράγοντες [Mack TM et al, 1986].

2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Είναι γεγονός ότι για τον καρκίνο του παγκρέατος δεν υφίσταται ένα σύνολο εξετάσεων ελέγχου (screening) στον γενικό πληθυσμό. Τα πρώτα στάδια της νόσου και οι προκαρκινικές μεταβολές, που προκαλούνται από τον καρκίνο, δεν έχουν καμία συμπτωματολογία, με επακόλουθο να μην μπορεί να συμβεί πρόωρη αναγνώριση της πάθησης. Ωστόσο, τα άτομα, που έχουν κληρονομική προδιάθεση του παγκρεατικού καρκίνου, υποβάλλονται κατά καιρούς σε ενδοσκοπικό υπέρηχο (Endoscopic ultrasound - EUS) για την αναγνώριση μικρών αλλοιώσεων και μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI).

Σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, μια πλειάδα από διαφορετικά σημεία και συμπτώματα, μπορεί να κινήσουν την υποψία για καρκίνο του παγκρέατος, τα οποία περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, τον ίκτερο και το κοιλιακό άλγος ή το άλγος στην οσφύ. Από την άλλη πλευρά, η προαναφερθείσα συμπτωματολογία μπορεί να είναι απόρροια άλλων νοσημάτων, με αποτέλεσμα να χρειάζεται διαφορική διάγνωση. Ορισμένες φορές, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν, με νέα διάγνωση, σακχαρώδη διαβήτη ή με παγκρεατίτιδα [Farrow DC et al, 1990].

Η διάγνωση του καρκίνου στηρίζεται στις εξής εξετάσεις:

Κλινική εξέταση: Η συμπτωματολογία, που μπορεί να ενοχοποιηθεί για την παρουσία του παγκρεατικού καρκίνου, περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- *Ίκτερος:* Πρόκειται για ένα σημαντικό κλινικό σημείο του καρκίνου του παγκρέατος, το οποίο οφείλεται στην αύξηση της χολερυθρίνης στον όρο του αίματος και προκαλεί την εμφάνιση κίτρινης χροιάς στο δέρμα και στους οφθαλμούς. Ωστόσο, ο ίκτερος δεν είναι παρόν μόνο στον παγκρεατικό καρκίνο. Ο ίκτερος μπορεί να οφείλεται στην απόφραξη της χοληδόχου κύστης από την παρουσία του όγκου, που εντοπίζεται κυρίως στην κεφαλή του παγκρέατος. Αυτό έχει σαν επακόλουθο να συσσωρεύεται η χολή στη χοληδόχο κύστη, και αυτό θα προκαλέσει διεύρυνση της χοληδόχου κύστης. Λόγω της απόφραξης του κοινού χολικού πόρου, η χολερυθρίνη δεν φθάνει στο έντερο και τα κόπρανα λευκώνονται (αποχρωματίζονται). Εάν τα επίπεδα της χολερυθρίνης στον ορό του αίματος είναι υψηλά, εκκρίνεται από το σώμα με τα ούρα σε μεγαλύτερες ποσότητες από το συνηθισμένο και τα ούρα γίνονται πιο σκούρα.

- *Κοιλιακό και οσφυϊκό άλγος*: είναι αποτέλεσμα της πίεσης των παρακείμενων ιστών από τον όγκο, όπως και των νεύρων. Το σύμπτωμα αυτό υπάρχει όταν ο όγκος εντοπίζεται στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος [Ghadirian P et al, 1991].

Συνήθως υπάρχει απώλεια βάρους και ανορεξία από την παρουσία των δυσπεπτικών ενοχλημάτων, αν ο όγκος φράσει τον παγκρεατικό πόρο, και έτσι να μην μπορούν να μεταφερθούν τα παγκρεατικά ένζυμα για την πέψη των λιπαρών οξέων. Σε αυτή την περίπτωση το άτομο ναυτία, εμέτους ή/και διάρροιες.

Το σύνολο εξετάσεων ελέγχου (screening) πραγματοποιείται για την ανίχνευση θρόμβωσης σε εν τω βάθει φλέβα (κάτω άκρα, πύελο, άνω άκρα). Είναι πολύ σπάνιο, ένας θρόμβος να αποκολληθεί και να μεταφερθεί στην πνευμονική αρτηρία, και να προκαλέσει πνευμονική εμβολή, με συνακόλουθα το πόνο στο θώρακα και τη δυσκολία της αναπνοής. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει μια ανομοιογενής κατανομή του λίπους στο δέρμα (λιποδυστροφία), το οποίο οφείλεται στην απελευθέρωση των παγκρεατικών ενζύμων που μεταβολίζουν το λίπος.

Ζητήματα σχετικά με τον μεταβολισμό του σακχάρου και σπανίως με το διαβήτη, μπορούν να ανιχνευτούν με τον εργαστηριακό έλεγχο ή είναι αποτέλεσμα της καταστροφής των β-κυττάρων, που εκκρίνουν την ινσουλίνη. Ο καρκίνος του παγκρέατος μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, η οποία αποκαλείται παγκρεατίτιδα, ειδικά στους ηλικιωμένους όταν κανένας άλλος προφανής λόγος δεν προκαλεί την παγκρεατίτιδα όπως οι χολόλιθοι ή η κατάχρηση αλκοόλ. Όμως, τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας (κυρίως πόνος, ναυτία και έμετος) δεν είναι επίσης μοναδικά στην πάθηση του παγκρέατος, γεγονός που μπορεί να κάνει τη διάγνωσή της δύσκολη [Olsen GW et al, 1989].

Έλεγχος απεικόνισης: Ο απεικονιστικός έλεγχος ξεκινά με το υπερηχογράφημα κοιλίας, σε υποψία του καρκίνου του παγκρέατος. Επίσης, γίνεται χρήση του ενδοσκοπικού υπερήχου (EUS), της πολυτομικής αξονικής τομογραφίας με σκιαγραφικό (Multiple detector computed tomography - MD-CT) και της μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Η μαγνητική τομογραφία μαζί με την μαγνητική χολαγγειο-παγκρεατογραφία (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography), δεν ανιχνεύουν μόνο τον καρκίνο στο πάγκρεας, αλλά απεικονίζουν και τους παγκρεατικούς και τους χοληδόχους πόρους.

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα πρόκειται για μία ενδοσκόπηση, σε συνδυασμό με υπερηχογράφημα, το οποίο λαμβάνει εικόνες από τα εσωτερικά όργανα και μπορεί να πραγματοποιηθεί λήψη βιοψίας ή/και κυτταρολογική εξέταση

δια λεπτής βελόνας (Fine needle aspiration - FNA). Όπως προαναφέρθηκε, η MRCP επιτρέπει να απεικονιστούν ο παγκρεατικός και ο χοληδόχος πόρος, χωρίς παρέμβαση. Η MD-CT και η MRI βοηθούν στην αξιολόγηση της διήθησης των αγγείων και της μετάστασης (π.χ. λεμφαδένες, ήπαρ, περιτοναϊκή κοιλότητα).

Η Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειο - Παγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde Cholangio -. Pancreatography - ERCP) αποτελεί μια εξέταση, κατά την οποία ένα ενδοσκόπιο φτάνει στο ανώτερο τμήμα του πεπτικού συστήματος, έως το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου. Στόχος αυτής της διαδικασίας είναι η άρση της απόφραξης του χοληδόχου πόρου από τον παγκρεατικό όγκο. Ωστόσο, προεγχειρητικά, η ERCP και η τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης (stent) στα χοληφόρα χρησιμοποιούνται μόνο αν δεν μπορεί να γίνει η χειρουργική επέμβαση άμεσα.

Εξετάσεις εργαστηριακές-αιματολογικές: Το CA 19.9 αποτελεί ένας υδατάνθρακας, όπου εκκρίνεται από τα κύτταρα του καρκίνου του παγκρέατος. Ανιχνεύεται στον όρο του αίματος. Ορισμένοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα του καρκινικού δείκτη CA 19.9, και άλλοι ασθενείς όχι. Το CA 19.9 αποτελεί καρκινικός δείκτης και για άλλα είδη, εκτός του παγκρεατικού, και είναι επόμενο να μην είναι ειδικός δείκτης. Άρα, τα επίπεδα του CA 19.9 στον ορό του αίματος, συνεκτιμούνται και με άλλες εξετάσεις και είναι χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της θεραπείας.

Εξέταση ιστοπαθολογική: Πρόκειται για μια εργαστηριακή εξέταση των καρκινικών κυττάρων (βιοψία). Η διαδικασία αυτή επιλέγεται συνήθως όταν δεν μπορεί ο όγκος να αφαιρεθεί με χειρουργείο ή γίνεται επιλογή μίας θεραπείας πριν τη χειρουργική επέμβαση. Δύο είναι οι μέθοδοι λήψης του δείγματος για βιοψία, αλλά συνήθως επιλέγεται ο πρώτος. Αυτοί οι μέθοδοι είναι:

Η βιοψία διά λεπτής βελόνας είναι μία μέθοδος, κατά την οποία γίνεται εισαγωγή μιας λεπτής βελόνας είτε διαμέσου του δέρματος στο πάγκρεας με τη χρήση της αξονικής τομογραφίας, είτε απευθείας στο πάγκρεας μέσω του ενδοσκοπίου με τη χρήση του ενδοσκοπικού υπερήχου. Συνήθως γίνεται η δεύτερη διαδικασία γιατί ο κίνδυνος διασποράς των καρκινικών κυττάρων είναι μικρότερος. Τα πλεονεκτήματα της βιοψίας δια λεπτής βελόνας είναι ότι δε χρειάζεται γενική αναισθησία και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα είναι σπάνια [Harnack LJ et al, 1997].

Η λαπαροσκοπική μέθοδος (ή χειρουργική της κλειδαρότρυπας) χρησιμοποιείται σαν μέσο παρατήρησης ή αφαίρεσης τμήματος ιστού του

παγκρέατος (βιοψία). Σε αυτή την τεχνική, τα άτομα λαμβάνουν αναισθησία και γίνονται πολλές μικρές τομές στη κοιλιά για την εισαγωγή ενός τύπου ενδοσκοπίου στη περιτοναϊκή κοιλότητα. Ένα από αυτά συνήθως συνδέεται με μία οθόνη. Ο χειρουργός παρατηρεί την κοιλιά και βλέπει το μέγεθος και την εξάπλωση του όγκου, και λαμβάνει δείγμα ιστού. Αυτή η μέθοδος αντενδείκνυται στην περίπτωση που ένας όγκος δεν μπορεί να εξαιρεθεί χειρουργικά.

Για τους ασθενείς, που πρόκειται να υποβληθούν σε ριζική χειρουργική επέμβαση, η βιοψία δεν είναι απαραίτητη. Επιπλέον, η προεγχειρητική διαδερμική βιοψία θα πρέπει να αποφεύγεται. Εντούτοις, μετά το χειρουργείο θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η βιοψία των καρκινικών κυττάρων για την επιβεβαίωση της διάγνωσης [Welch T et al, 2006].

2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η κατάλληλη θεραπεία του παγκρεατικού καρκίνου καθορίζεται από παράγοντες, που σχετίζονται με την νόσο και με τον ίδιο τον ασθενή. Οι παράμετροι, που σχετίζονται με τον πάσχοντα είναι:

- Η δυνατότητα πραγματοποίησης της χειρουργικής επέμβασης για την αφαίρεση του όγκου
- Λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού υγείας του ατόμου
- Λήψη πλήρους οικογενειακού ιστορικού ατόμων με καρκίνο, και συγκεκριμένα καρκίνο του παγκρέατος
- Λήψη ιστορικού καπνίσματος από το άτομο
- Αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης
- Συνολική κατάσταση απόδοσης.

Όπως συμβαίνει σε κάθε χειρουργική επέμβαση, έτσι και στην αφαίρεση του όγκου, είναι αναγκαίος ο προεγχειρητικός έλεγχος, με σκοπό να αποφευχθούν οι κίνδυνοι λόγω της αναισθησίας και της χειρουργικής τομής. Ο προεγχειρητικός έλεγχος περιλαμβάνει τη λήψη ατομικού ιστορικού, την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο, κατά τον οποίο πρέπει να γίνει ακτινογραφία θώρακος, γενική αίματος και ούρων, όπως και ο βιοχημικός έλεγχος για να διαπιστωθούν η ηπατική και νεφρική λειτουργία. Σε μερικές περιπτώσεις είναι απαραίτητες επιπλέον εξετάσεις, ανάλογα την κατάσταση υγείας του ασθενούς [Tavani A et al, 1997].

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

3.1 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση του παγκρεατικού καρκίνου γίνεται για εκτιμηθεί η έκταση του όγκου και η πρόγνωση της νόσου. Η σχέση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της διήθησης των παρακείμενων ιστών, της διείσδυσης στους λεμφαδένες και της μετάστασης του καρκίνου σε άλλα όργανα, κατηγοριοποιούνται στον παρακάτω πίνακα.

Διάφορα στάδια του καρκίνου του παγκρέατος [Ye W et al, 2002]	
Στάδιο Γ	Τα κύτταρα όγκου βρίσκονται στο ανώτερο στρώμα των παγκρεατικών κυττάρων και δεν έχουν εισβάλει σε βαθύτερους ιστούς. Ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί ακόμη από το πάγκρεας. Μερικές φορές αναφέρεται ως παγκρεατικό καρκίνωμα <i>in situ</i> ή ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία III του παγκρέατος (PanIn III).
Στάδιο IA	Ο όγκος δεν έχει εξαπλωθεί σε κανένα μέρος του σώματος και έχει διάμετρο μικρότερη από 2cm
Στάδιο IB	Ο όγκος είναι ακόμη περιορισμένος στο πάγκρεας αλλά είναι μεγαλύτερος από 2 cm σε διάμετρο και δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος
Στάδιο IIA	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί από το πάγκρεας, το δωδεκαδάκτυλο, τη χοληδόχο κύστη ή άλλους ιστούς που περιβάλλουν το πάγκρεας εκτός από τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία και τα μεγάλα νεύρα
Στάδιο IIB	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες, αλλά όχι σε άλλα μέρη του σώματος. Μπορεί ή όχι να έχει εξαπλωθεί από το πάγκρεας, το δωδεκαδάκτυλο, τον χοληφόρο πόρο και άλλους ιστούς που περιβάλλουν το πάγκρεας χωρίς διείσδυση μεγάλων αιμοφόρων αγγείων και μεγάλα νεύρα
Στάδιο III	Ο όγκος επεκτάθηκε από το πάγκρεας σε κοντινά μεγάλα αιμοφόρα αγγεία ή μεγάλα νεύρα. Μπορεί να έχει ή να μην έχει εξαπλωθεί σε περιφερειακούς λεμφαδένες. Δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.
Στάδιο IV	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί από το πάγκρεας, το δωδεκαδάκτυλο, τη χοληδόχο κύστη ή άλλους ιστούς που περιβάλλουν το πάγκρεας εκτός από τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία και τα μεγάλα νεύρα.

Η σταδιοποίηση βασίζεται στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την αντιμετώπιση της νόσου. Η πρόγνωση είναι καλύτερη, όταν το στάδιο είναι πρώιμο. Τα στάδια γίνονται δύο φορές μετά την κλινική εξέταση και απεικόνιση και μετά το χειρουργείο.

Αποτελέσματα βιοψίας

Η βιοψία είναι υποχρεωτική, σε περίπτωση που αν ο ασθενής δεν μπορεί να χειρουργηθεί και να αφαιρεθεί ο όγκος ή όταν η χημειοθεραπεία πρέπει να εφαρμοστεί πριν από τη χειρουργική επέμβαση (επαγωγική θεραπεία). Σε περίπτωση μετάστασης, η βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται υπό υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία.

Ιστολογικός τύπος

Ο ιστολογικός τύπος αποτυπώνει τον τύπο των κυττάρων που αποτελούν τον όγκο. Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά του ιστού, στον οποίο εντοπίζονται. Το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα είναι ο πιο κοινός τύπος παγκρεατικού καρκίνου και εντοπίζεται στους πόρους του παγκρέατος. Η συχνότερη θέση εντόπισης είναι η κεφαλή του παγκρέατος και συνεπώς τα συμπτώματά τους σχετίζονται με την παρεμπόδιση - πίεση των γειτονικών δομών όπως η χοληδόχος κύστη, π.χ. ικτερός. Επίσης σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη.

Χειρουργικά όρια

Σε περίπτωση, που ο όγκος απομακρύνεται χειρουργικά, η παθολογοανατομική έκθεση θα παρέχει πληροφορίες για την παρουσία καρκινικών κυττάρων στην επιφάνεια των αφαιρεθέντων ιστών (χειρουργικά όρια). Συνήθως, οι γειτονικοί ιστοί φιλτράρονται σε μικροσκοπικό επίπεδο επειδή τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται στο εξωτερικό των αφαιρεθέντων ιστών. Αυτό συμβαίνει μέχρι και το 75% των ατόμων, που υποβάλλονται σε χειρουργείο για θεραπευτικούς σκοπούς. Πιστεύεται ότι αν τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται σε λιγότερο από το ένα χιλιοστό της επιφάνειας του απομακρυσμένου ιστού, ο καρκίνος θεωρείται ότι έχει διεισδύσει στους παρακείμενους ιστούς.

Θετικοί λεμφαδένες

Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, οι λεμφαδένες, επίσης απομακρύνονται και αποστέλλονται στο παθολογοανατομικό εργαστήριο, για να εξετάστούν πόσοι από αυτούς έχουν διηθήσει τον καρκίνο (οι φιλτραρισμένοι λεμφαδένες ονομάζονται θετικοί λεμφαδένες).

Βαθμός διαφοροποίησης

Ο βαθμός διαφοροποίησης στηρίζεται στη διαφορετικότητα των κυττάρων του όγκου από τα κανονικά παγκρεατικά κύτταρα και από την ταχύτητα της ανάπτυξής τους. Πόσο γρήγορα αναπτύσσονται. Για τον παγκρεατικό καρκίνο, ο βαθμός διαφοροποίησης κυμαίνεται από 1 έως 4.

Βαθμός 1: Παρόμοια με τα φυσιολογικά παγκρεατικά κύτταρα

Βαθμός 2: Μετρίως όμοια με τα παγκρεατικά κύτταρα

Βαθμός 3: Ακριβώς παρόμοια με τα παγκρεατικά κύτταρα

Βαθμός 4: Διαφορετικά από τα παγκρεατικά κύτταρα

Όσο μικρότερος είναι ο βαθμός διαφοροποίησης, τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση.

Εξαίρεση του όγκου

Ένας όγκος του παγκρέατος, συνήθως, εξαιρείται όταν φαίνεται να διεισδύει στους γειτονικούς ιστούς, σε άλλα όργανα του σώματος, λεμφαδένες και γειτονικά αιμοφόρα αγγεία.

Η λαπαροσκοπική μέθοδος (ή χειρουργική της κλειδαρότρυπας) χρησιμοποιείται σαν μέσο παρατήρησης ή αφαίρεσης τμήματος ιστού του παγκρέατος (βιοψία). Σε αυτή την τεχνική, τα άτομα λαμβάνουν αναισθησία και γίνονται πολλές μικρές τομές στη κοιλιά για την εισαγωγή ενός τύπου ενδοσκοπίου στη περιτοναϊκή κοιλότητα. Ένα από αυτά συνήθως συνδέεται με μία οθόνη. Ο χειρουργός παρατηρεί την κοιλιά και βλέπει το μέγεθος και την εξάπλωση του όγκου, και λαμβάνει δείγμα ιστού. Αυτή η μέθοδος αντενδείκνυται στην περίπτωση που ένας όγκος δεν μπορεί να εξαιρεθεί χειρουργικά. Αυτό μπορεί να αλλάξει την θεραπευτική προσέγγιση έως και το 15% των ασθενών. Μπορεί να πραγματοποιηθεί πριν την αφαίρεση μεγάλων παγκρεατικών καρκίνων που βρίσκονται στην αριστερή πλευρά ή/και σε περιπτώσεις υψηλών επιπέδων CA19-9 ή όταν σχεδιάζεται θεραπεία με

εισαγωγή. Παρόλα αυτά, η επέκταση του καρκίνου μπορεί συχνά να εκτιμηθεί μόνο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου [Farrow DC et al, 1990].

Θεραπευτικές επιλογές

Για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος είναι απαραίτητη η λήψη αποφάσεων από μία επιστημονική ομάδα, που ονομάζεται ογκολογικό συμβούλιο, που απαρτίζεται από τον ογκολόγο θεραπευτή, τον ογκολόγο χειρουργό και τον ογκολόγο θεραπευτή. Με βάση το ιστορικό του ασθενούς και τον κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο, η ομάδα θα σχεδιάσει το θεραπευτικό πλαίσιο. Η αντιμετώπιση του παγκρεατικού καρκίνου περιλαμβάνει τις εξής παρεμβάσεις:

- Αφαίρεση του όγκου χειρουργικά ή στοχευμένη τοπική ακτινοθεραπεία (τοπική θεραπεία)
- Χημειοθεραπεία, για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων σε όλο τον οργανισμό (συστηματική θεραπεία)

Αν ο καρκίνος εξαιρείται χειρουργικά, τότε αυτό επηρεάζει την αντιμετώπισή του. Συνήθως ένας όγκος εξαιρείται, όταν δεν διεισδύει σε γειτονικούς ιστούς και άλλα όργανα.

Παρακάτω αναφέρονται διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις ανάλογα το στάδιο του καρκίνου [Norell SE et al, 1986].

3.1.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ 0, ΙΑ ΚΑΙ ΙΒ

Στα πρώτα στάδια της νόσου, ο όγκος εντοπίζεται στο πάγκρεας και δεν μεταναστεύει στους λεμφαδένες ή σε άλλα όργανα του σώματος. Σε αυτό το σημείο, συνήθως επιλέγεται η μερική ή ολική αφαίρεση του παγκρέατος, μαζί με τους γειτονικούς ιστούς ή όργανα. Ανάλογα τη θέση του όγκου, επιλέγεται και η χειρουργική τεχνική. Συνήθως επιλέγεται και η χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο.

Χειρουργείο:

Σε περίπτωση που ο όγκος εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος, πραγματοποιείται η παγκρεατο-δωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού. Μαζί με την κεφαλή του παγκρέατος, αφαιρούνται και ο χοληδόχος πόρος, η χοληδόχος κύστη, το δωδεκαδάκτυλο, ένα μικρό μέρος του στομάχου και αυτό συμβαίνει, διότι αυτά τα σημεία αιματώνονται με την ίδια αρτηρία, που αιματώνεται

η κεφαλή του παγκρέατος. Τα υπόλοιπα μέρη, που δεν αφαιρούνται, όπως το υπόλοιπο πάγκρεας, ο χοληδόχος πόρος και το στομάχι επανασυνδέονται στο έντερο.

Σε περίπτωση που ο όγκος εντοπίζεται στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος, πραγματοποιείται η περιφερική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή, όπου γίνεται εκτομή του σώματος και της ουράς του παγκρέατος (περιφερική παγκρεατεκτομή). Επιπρόσθετα, αφαιρείται ο σπλήνας (σπληνεκτομή), και αυτό συμβαίνει διότι ο σπλήνας, το σώμα και η ουρά του παγκρέατος αιματώνονται από την ίδια αρτηρία [Baghurst PA et al, 1991].

Θεραπεία Επικουρική: Χημειοθεραπεία

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, ακολουθεί χημειοθεραπεία, με φάρμακα εκλογής είτε την γεμισιταμίνη ή την φθοριοουρακίλη. Συνήθως, γίνεται για την παράταση της ζωής του ασθενούς, αν ο όγκος έχει αφαιρεθεί πλήρως ή αν ο όγκος έχει διεισδύσει σε παρακείμενους ιστούς. Τα δύο φάρμακα έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα, αλλά προτιμάται η γεμισιταμίνη, γιατί έχει λιγότερες παρενέργειες. Από την άλλη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η χημειοακτινοθεραπεία, σε περιπτώσεις που ο όγκος είναι περίπου 3cm, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί.

3.1.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΠΑ

Στο στάδιο ΠΑ, ο όγκος βρίσκεται και έξω από το πάγκρεας, και έχει επεκταθεί στο δωδεκαδάκτυλο, στον χοληδόχο πόρο και σε άλλους παρακείμενους ιστούς. Ωστόσο, δεν εντοπίζεται στους λεμφαδένες ή σε άλλα όργανα του σώματος. Η θεραπεία σε αυτό το στάδιο είναι η ολική παγκρεκτομή, εκτός αν ο όγκος είναι εξαιρεσιμος είναι η αφαίρεση του παγκρέατος, και, επομένως, ακολουθούν θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Χειρουργείο:

Όπως προαναφέρθηκε, η θεραπεία σε αυτό το στάδιο είναι η ολική παγκρεκτομή. Αν ο απεικονιστικός έλεγχος και η λαπαροσκόπηση, πριν το χειρουργείο, δείχνουν ότι δεν έχει προχωρήσει ο όγκος, πολλές φορές, μπορεί να εντοπιστεί η εξάπλωσή του κατά την επέμβαση και τότε το χειρουργείο διακόπτεται και ο όγκος δεν αφαιρείται. Σε αυτή την περίπτωση λαμβάνεται δείγμα του όγκου για την βιοψία.

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία συμβαίνει κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, όπου ακτινοβολείται η περιοχή του όγκου αφού αφαιρεθεί και δεν έχει κλείσει η χειρουργική τομή. Με αυτή τη διαδικασία αποφεύγεται η εξάπλωση του όγκου μετεγχειρητικά, αλλά δεν είναι γνωστό αν υπερτερεί της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

Εισαγωγική (προ-εγχειρητική) θεραπεία:

Σε περίπτωση, που ο καρκίνος του παγκρέατος είναι εξαιρέσιμος, η θεραπεία εκλογής είναι η χημειοθεραπεία ή η χημειο-ακτινοθεραπεία, πριν τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό το είδος θεραπείας ονομάζεται εισαγωγική.

Όταν ο όγκος είναι μη εξαιρέσιμος, που συμβαίνει σε πολλούς ασθενείς αυτού του σταδίου, τότε ο καρκίνος καλείται τοπικά προχωρημένος παγκρεατικός καρκίνος.

Πολυπαραγοντική προσέγγιση:

Σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων, που θα μπορούσαν να εξαιρεθούν, ή σε περιπτώσεις μη εξαιρέσιμων όγκων, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία για την ελάττωση των όγκων ώστε να γίνουν εξαιρέσιμοι.

Όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας, ή των οποίων οι πρωτοπαθείς όγκοι επιδεινώνονται τοπικά, δεν χειρουργούνται και επιβάλλεται να υποβληθούν σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, που συμβαίνουν σε προχωρημένο στάδιο.

Χειρουργείο:

Σε περίπτωση, που ο όγκος φράσει το έντερο, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε παρηγορητική παράκαμψη, όπου το στομάχι συνδέεται με τμήμα του εντέρου που βρίσκεται μετά από την απόφραξη. Η διαδικασία αυτή, όπως κάθε χειρουργική επέμβαση, μπορεί να έχει παρενέργειες. Μετεγχειρητικά θα πρέπει υποβάλλεται ο ασθενής σε χημειοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία.

Επικουρική θεραπεία:

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, ακολουθεί χημειοθεραπεία, με φάρμακα εκλογής είτε την γεμισιταμίνη ή την φθοριοουρακίλη. Συνήθως, γίνεται για την παράταση της ζωής του ασθενούς, αν ο όγκος έχει αφαιρεθεί πλήρως ή αν ο όγκος έχει διεισδύσει

σε παρακείμενους ιστούς. Τα δύο φάρμακα έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα, αλλά προτιμάται η γεμισταμπίνη, γιατί έχει λιγότερες παρενέργειες. Από την άλλη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η χημειοακτινοθεραπεία, σε περιπτώσεις που ο όγκος είναι περίπου 3cm, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί. Η τοξικότητα από αυτές τις μεθόδους συμβαίνει συχνά, με επακόλουθό τη ναυτία ή/και τον έμετο, τη διάρροια, την ουδετεροπενία και την αναιμία.

3.1.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ IIB ΚΑΙ III

Στο στάδιο IIB και III, ο όγκος βρίσκεται και έξω από το πάγκρεας, και έχει επεκταθεί στο δωδεκαδάκτυλο, στον χοληδόχο πόρο, σε άλλους παρακείμενους ιστούς και στους λεμφαδένες. Ωστόσο, δεν εντοπίζεται στα μεγάλα αγγεία και νεύρα ή σε άλλα όργανα του σώματος. Από την άλλη, δύναται να διεισδύσει στα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία και μεγάλα νεύρα, ανεξάρτητα από τη διήθηση των λεμφαδένων.

Η θεραπεία σε αυτό το στάδιο είναι η προεγχειρητική (εισγωγική) χημειοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία, με σκοπό την ελάττωση του όγκου και την μετέπειτα χειρουργική του αφαίρεση, μιας και δεν δύναται. Οι επιλογές για την εισγωγική θεραπεία περιλαμβάνει:

- Χημειοθεραπεία

- Χημειο-ακτινοθεραπεία: Σε αυτό το στάδιο οι ασθενείς δύναται να υποβληθούν ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη.

- Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από χημειο-ακτινοθεραπεία:

Στα σταδία IIB και III, ο όγκος συνήθως είναι μη εξαιρεσιμος. Η θεραπεία στηρίζεται στη χημειοθεραπεία, αλλά μπορεί να ακολουθηθεί από ακτινοθεραπεία, όταν ο καρκίνος είναι τοπικά προχωρημένος. Το φάρμακο εκλογής είναι η γεμισταμπίνη και αν μετά από τρεις μήνες δεν υπάρχει εξέλιξη της νόσου και έχουν καλή φυσική κατάσταση, μπορεί να προστεθεί χημειο-ακτινοθεραπεία βασισμένη στη 5-φθοριοουρακίλη για τη βελτίωση της επιβίωσης.

3.1.4 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ IV

Στο στάδιο IV, ο όγκος βρίσκεται και έξω από το πάγκρεας, και έχει επεκταθεί στο δωδεκαδάκτυλο, στον χοληδόχο πόρο, σε άλλους παρακείμενους

ιστούς και στους λεμφαδένες, στα μεγάλα αγγεία και νεύρα ή σε άλλα όργανα του σώματος. Σε αυτό το επίπεδο, η νόσος δεν μπορεί να ιαθεί και στόχος της θεραπείας είναι η ελάττωση των συμπτωμάτων και η παράταση της ζωής.

Χημειοθεραπεία:

Στο στάδιο IV, η χημειοθεραπεία πραγματοποιείται για την μείωση του όγκου, την ελάττωση της συμπτωματολογίας, και βελτίωση και παράταση της ζωής του ατόμου. Σε κάθε κύκλο θεραπείας, ο ασθενής παρακολουθείται για την ανταπόκρισή του στη θεραπεία, καθώς και για την εμφάνιση επιπλοκών. Συνήθως, χρησιμοποιείται, η κλινική εξέταση και ο υπέρηχος, κατά τον οποίο παρατηρείται η ύπαρξη ασκίτη για να διαπιστωθεί αν ο όγκος έχει μεταναστεύσει στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Αν και στον μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος επιλέγεται η μονοθεραπεία με γεμισιταμπίνη, όπως και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός της γεμισιτανίμπης με ναμπ-πακλιταξέλη, αν και έχει μεγαλύτερη τοξικότητα έναντι της μονοθεραπείας, πρόσφατα, προτάθηκε η θεραπεία με το FOLFIRINOX, που είναι συνδυασμός τριών χημειοθεραπευτικών παραγόντων, της 5-φθοροουρακίλης, της οξαλιπλατίνας και της ιρινοτεκάνης. Αν και η θεραπεία με το FOLFIRINOX εμφανίζουν περισσότερες παρενέργειες σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο γεμισιταμπίνη, οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών που χρησιμοποίησαν το φάρμακο είχαν καλύτερη γενική κατάσταση και με ικανοποιητική ηπατική λειτουργία.

Παρηγορητική και υποστηρικτική θεραπεία:

Στόχος της θεραπείας του τελευταίου σταδίου του παγκρεατικού καρκίνου, είναι θεραπεία της συμπτωματολογίας για την καλύτερευση της ποιότητας ζωής του ατόμου. Τα συμπτώματα αυτά είναι:

Ίκτερος

Η αντιμετώπιση του ίκτερου επιτυγχάνεται με την ενδοσκοπική εισαγωγή ή την εισαγωγή μέσω παρακέντησης του δέρματος δια βελόνης ένας τεχνητός σωλήνας (stent) εντός του συστήματος των χοληφόρων. Συνήθως, προτιμάται η πρώτη μέθοδος, γιατί έχει λιγότερες παρενέργειες. Σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των 3 μηνών, χρησιμοποιούνται μεταλλικά stent γιατί έχουν ελάχιστες επιπλοκές. Όταν χρησιμοποιούνται τα πλαστικά stent, πρέπει να αντικαθιστώνται

κάθε 6 μήνες, για να αποφευχθεί η απόφραξη. Σε περιπτώσεις, που είναι αδύνατη η χρήση του stent, συστήνεται η διαδερμική παροχέτευση της χολής.

Γαστρεντερική απόφραξη

Σε περιπτώσεις, που ο ασθενής εμφανίσει απόφραξη της δωδεκαδακτυλικής ή της γαστρικής εξόδου, συστήνεται η εισαγωγή ενός μεταλλικού stent, αν και ο αριθμός των ασθενών που έχουν αυτό το σύμπτωμα είναι μικρός, περίπου 5%. Η μετοκλοπραμίδη ευνοεί την γαστρική κένωση ύστερα απόφραξη της γαστρικής εξόδου. Σε μερικούς ασθενείς, η απόφραξη μπορεί να παρακαμφθεί με σύνδεση του στομάχου στο μέρος του εντέρου μετά το ύψος της απόφραξης (γαστρεντερική-αναστόμωση).

Πόνος

Συνίσταται η χρήση των οπιοδών σε ασθενείς που έχουν οξύ πόνο. Το φάρμακο επιλογής είναι η μορφίνη ή τα παράγωγα της μορφίνης, το οποίο χορηγείται ενδοφλέβια, δια του στόματος, και δια του δέρματος ως αυτοκόλλητα έμπλαστρα, αν ο ασθενής έχει μειωμένη ικανότητα κατάποσης ή γαστρεντερική απόφραξη. Η ακτινοθεραπεία που χορηγείται λιγότερο συχνά από μία φορά την ημέρα μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο του πόνου και να οδηγήσει στη μείωση των αναλγητικών φαρμάκων.

Το κοιλιακό πλέγμα (δίκτυο νεύρων που βρίσκονται στο πίσω μέρος του στομάχου) μπορεί να αποκλειστεί χρησιμοποιώντας ένα αναλγητικό το οποίο χορηγείται μέσω μιας βελόνας που τοποθετείται μέσα από το δέρμα, ειδικά για ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τα οπιοειδή. Έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης της αναλγησίας σε περίπου 50-90%, και η δράση της διαρκεί μεταξύ 1 μηνός και 1 έτους. Αυτή η διαδικασία συνίσταται στην ένεση (με τη βοήθεια ενός λεπτού καθετήρα και του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος) της μπουπιβακαΐνης και αλκοόλης γύρω από το κοιλιακό πλέγμα

Διατροφή

Η εντερική σίτιση δια του στόματος είναι αυτή που επιλέγεται, αν δύναται. Εντούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις, χρησιμοποιείται η μικρής διάρκειας παρεντερική διατροφή (δηλαδή ενδοφλέβια σίτιση) σε ασθενείς με γαστρεντερικές επιπλοκές από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία και ακόμα και στο σπίτι,

εφόσον οι παρενέργειες επιμένον. Η παρεντερική διατροφή στο σπίτι συστήνεται, επίσης, σε ασθενείς που είναι απίθανο να αναρρώσουν και οι οποίοι έχουν πρόβλημα να σιτιστούν από το στόμα λόγω απόφραξης της πεπτικής οδού. Μπορεί να βοηθήσει ασθενείς με προχωρημένη νόσο και επιδεινούμενη καχεξία να σταθεροποιήσουν τη διατροφική τους κατάσταση.

3.2 ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Όπως συμβαίνει σε όλα τα νοσήματα και σε όλα τα χειρουργεία, έτσι και στον καρκίνο του παγκρέατος οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολλές. Οι επιπλοκές του χειρουργείου περιλαμβάνουν:

- Η αιμορραγία είναι μια πολύ συνηθισμένη συνέπεια μετά τη χειρουργική επέμβαση. Άλλες επιπλοκές του χειρουργείου είναι η καθυστερημένη κένωση του στομάχου, με επακόλουθο την διατροφική ανεπάρκεια και την διαρροή παγκρεατικών υγρών, που μπορούν να διασπαστούν και να καταστρέψουν τους γειτονικούς ιστούς.
- Όπως είναι γνωστό, τα πεπτικά ένζυμα και οι ορμόνες παράγονται από το πάγκρεας και είναι επόμενο μετά την χειρουργική του αφαίρεση να είναι απαραίτητη η λήψη παγκρεατικών ενζύμων από το στόμα, με τη μορφή συμπληρωμάτων, για την διαδικασία της πέψης. Ωστόσο, η μακροχρόνια δυσλειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος συμβαίνει σε πολύ λίγους ασθενείς μετά από χειρουργείο.
- Σε περιπτώσεις ολικής παγκρεατεκτομής, θα παρουσιαστεί ο σακχαρώδης διαβήτης, ως επακόλουθο της μη παραγωγής της ινσουλίνης. Επομένως, ο ασθενής γίνεται διαβητικός και είναι ινσουλινοεξαρτώμενος [Lin Y et al, 2002].

3.2.1 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η χημειοθεραπεία, σε κάθε τύπο καρκίνου, έχει ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εξαρτώνται από τα χορηγούμενα φάρμακα, τη δόση και τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενή. Επειδή σε ένα σχήμα χημειοθεραπείας χορηγούνται παραπάνω από ένα φάρμακα, τότε και οι παρενέργειες θα είναι περισσότερες. Η γεμισιταμίνη, φάρμακο που χορηγείται στον παγκρεατικό καρκίνο, έχει συμπτωματολογία, η οποία περιλαμβάνει την κοινή γρίπη, τον πυρετό, την κόπωση, την ναυτία και τον έμετο, την ανορεξία, το δερματικό εξάνθημα και τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων. Επιπρόσθετα, οι συνέπειες του συνδυαστικού φαρμάκου FOLFIRINOX (5-φθοροουρακίλη, ιρινοτεκάνη και οξαλιπλατίνη) είναι η ελάττωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία), ο πυρετός και η μόλυνση, σαν επακόλουθο της ουδετεροπενίας. Αναλυτικότερα το FOLFIRINOX προκαλεί:

Η 5-φθοριοουρακίλη έχει ανεπιθύμητες παρενέργειες, που περιέχουν την διάρροια, την ναυτία και τον έμετο, τις πληγές στο στόμα, την ανορεξία, την φωτοφοβία (ευαισθησία των οφθαλμών στο φως), τις αλλαγές στη γεύση και τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων [Zheng W et al, 1993].

Η οξαιπλατίνα προκαλεί βλάβη στα περιφερικά νεύρα, ναυτία και έμετο και ελαττώνει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος. Επίσης, επηρεάζεται η λειτουργία της ακοής, των νεφρών και του ήπατος. Η διάρροια μπορεί να εμφανιστεί από τη χρήση του φαρμάκου.

Η ιρινοτεκάνη προκαλεί διάρροια, τριχόπτωση, αδυναμία και χαμηλό αριθμό των κυττάρων του αίματος.

Η καπεσιταβίνη ελαττώνει τον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αναιμία) και προκαλεί όμοια συμπτώματα με τα άλλα φάρμακα, διάρροια, ναυτία και έμετο. Άλλες παρενέργειες του φαρμάκου περιέχουν την ερυθρότητα, το οίδημα, την απολέπιση του δέρματος στις παλάμες και τα πέλματα (σύνδρομο χεριών-ποδιών).

Η ερλοτινίμη προκαλεί δερματικό εξάνθημα, διάρροια, ανορεξία, κόπωση, δύσπνοια, βήχα, ναυτία και έμετο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας

Η τοπική ακτινοθεραπεία στην περιοχή του παγκρέατος, όπου εντοπίζεται ο όγκος περιλαμβάνει τις εξής παρενέργειες: ναυτία, έμετο, διάρροια και κόπωση [Durbec JP, 1983].

3.3 ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας είναι απαραίτητη μια διαδικασία, που πρέπει να ακολουθήσει ο ασθενής, προκειμένου να διερευνηθεί η μετεγχειρητική του πορεία. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει:

- Την υποτροπή της νόσου στο σημείο αφαίρεσης του όγκου
- Διερεύνηση των επιπλοκών της θεραπείας και αντιμετώπιση αυτών
- Παροχή ψυχολογικής υποστήριξης του ασθενή και της οικογένειάς του, καθώς και εκπαίδευση για την αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων
- Τακτικές επισκέψεις του ασθενή στον ογκολόγο για την πραγματοποίηση εξετάσεων, οι οποίες είναι:
 1. Λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση: Αναφορά σε όλο το ιστορικό του ασθενούς, και κλινική εξέταση για τον εντοπισμό του πόνου και άλλων συμπτωμάτων και σημείων.
 2. Ακτινολογικός έλεγχος: Κάθε 6 μήνες σε διάρκεια 2 ετών γίνεται μία αξονική τομογραφία κοιλίας, για τον εντοπισμό μετάστασης, για να προστεθεί η ακτινοθεραπεία στο θεραπευτικό σχήμα.
 3. Αιματολογικές εξετάσεις: Κάθε 3 μήνες σε διάρκεια 2 ετών γίνεται εξέταση του όρου του αίματος για την διερεύνηση των επιπέδων της αμυλάσης και του Ca 19.9, όπως και το κλασικό check up.

3.4 ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΖΩΗ

Μετά το θεραπευτικό σχήμα για τον παγκρεατικό καρκίνο, ο ασθενής, συνήθως δεν επιστρέφει στην προηγούμενη ζωή του, καθώς συνεχώς σκέφτεται ότι δεν θα μπορεί να ζήσει. Ακόμα μέχρι και σήμερα, είναι δύσκολη η αποφυγή της υποτροπής, αν και τα θεραπευτικά σχήματα έχουν βελτιωθεί. Ο ασθενής, όπως και το οικογενειακό του περιβάλλον, έχουν ερωτήματα σχετικά με την εικόνα του σώματος, την κόπωση, την εργασία, τα συναισθήματα ή τον τρόπο ζωής. Είναι απαραίτητη, λοιπόν, η υποστήριξη αυτών, από επαγγελματίες υγείας ή άλλους ασθενείς ομαδικά ή ατομικά [Bueno de Mesquita HB et al, 1992].

Σε περιπτώσεις υποτροπής της νόσου, συνήθως 2 έτη μετά το χειρουργείο, επιλέγεται νέο θεραπευτικό σχήμα, αφού πρώτα διερευνηθεί το μέγεθος της υποτροπής με φυσική εξέταση, απεικονιστικό έλεγχο και εξετάσεις αίματος από το ογκολογικό συμβούλιο. Η υποτροπή των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος είναι πολύ συχνή και εντοπίζεται με τα υψηλά επίπεδα στον ορό του δείκτη Ca 19,9 μετά το χειρουργείο.

Οι πιθανότητες ίασης είναι περιορισμένες, ακόμη και για υποτροπές που διαγιγνώσκονται πρώιμα. Κατά συνέπεια, το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή και θα πρέπει να σχεδιαστεί έτσι ώστε να αποφεύγεται το συναισθηματικό στρες και η οικονομική επιβάρυνση του ασθενούς.

4. ΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΩΝ

Αδενοκαρκίνωμα: Είναι ένας τύπος καρκινικού όγκου που μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορα μέρη του σώματος. Ορίζεται ως η νεοπλασία του επιθηλιακού ιστού, που έχει αδενική προέλευση, αδενικά χαρακτηριστικά (έκκριση) ή και τα δύο.

Αιμοπετάλια: Ονομάζονται, επίσης, και θρομβοκύτταρα. Αποτελούν συστατικό του αίματος, των οποίων η λειτουργία (μαζί με τους παράγοντες πήξης) είναι η αντίδραση στην αιμορραγία από τη βλάβη των αιμοφόρων αγγείων με συσσώρευση θρόμβου αίματος. Η χαμηλή συγκέντρωση των αιμοπεταλίων ονομάζεται θρομβοκυτταροπενία και οφείλεται είτε σε μειωμένη παραγωγή είτε σε αυξημένη καταστροφή. Η αυξημένη συγκέντρωση αιμοπεταλίων ονομάζεται θρομβοκυττάρωση και είναι είτε συγγενής, είτε εξαιτίας της μη ρυθμιζόμενης παραγωγής. Μία διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων είναι η θρομβοκυτταροπάθεια.

Αιμοσφαιρίνη: Είναι η μεταλλοπρωτεΐνη μεταφοράς οξυγόνου που περιέχει σίδηρο στα ερυθροκύτταρα. Η αιμοσφαιρίνη στο αίμα μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στο υπόλοιπο σώμα (δηλ. τους ιστούς). Εκεί απελευθερώνει το οξυγόνο για να επιτρέψει την αερόβια αναπνοή, με σκοπό την παραγωγή της ενέργειας για την λειτουργία του οργανισμού.

Ακτίνα X: Πρόκειται για μια μορφή ακτινοβολίας, που χρησιμεύει στη λήψη εικόνων στο εσωτερικό αντικειμένων. Στην Ιατρική, οι ακτίνες X χρησιμοποιούνται συχνά για τη λήψη εικόνων από το εσωτερικό του ανθρώπινου σώματος.

Ακτινοθεραπεία: Είναι η θεραπεία που χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία, γενικά ως μέρος της θεραπείας του καρκίνου για τον έλεγχο ή την καταστροφή κακοηθών κυττάρων. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι θεραπευτική σε έναν αριθμό τύπων καρκίνου, εάν εντοπιστούν σε μια περιοχή του σώματος. Μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί ως μέρος της επικουρικής θεραπείας, για την πρόληψη της επανεμφάνισης του όγκου μετά από χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση ενός πρωτογενούς κακοήθους όγκου. Η ακτινοθεραπεία είναι συνεργιστική με τη χημειοθεραπεία και έχει χρησιμοποιηθεί πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη χημειοθεραπεία σε ευαίσθητους καρκίνους.

Ακτινολογικός έλεγχος: Πρόκειται για την ιατρική απεικόνιση για τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενειών μέσα στο σώμα. Μια ποικιλία τεχνικών απεικόνισης, όπως η ακτινογραφία με ακτίνες X, το υπερηχογράφημα, η υπολογιστική τομογραφία, η

πυρηνική ιατρική, συμπεριλαμβανομένης της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και η απεικόνιση του μαγνητικού συντονισμού, χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ή τη θεραπεία ασθενειών.

Αμυλάση: Είναι ένα ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση του αμύλου σε σάκχαρα

Αναιμία: Είναι η μείωση της ολικής ποσότητας των ερυθροκυττάρων ή της αιμοσφαιρίνης στο αίμα ή μειωμένη ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο.

Αναισθησία: Είναι μια κατάσταση ελεγχόμενης, προσωρινής απώλειας αίσθησης ή συνειδητοποίησης που προκαλείται για ιατρικούς σκοπούς. Μπορεί να περιλαμβάνει αναλγησία (ανακούφιση ή πρόληψη του πόνου), παράλυση (χαλάρωση μυών), αμνησία (απώλεια μνήμης) ή απώλεια αισθήσεων. Μπορεί να είναι πλήρης ή μερική και επιτρέπει στους ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.

Αναλγητικό: Ανήκει στην ομάδα φαρμάκων, που χρησιμοποιούνται για να επιτευχθεί αναλγησία, ανακούφιση από τον πόνο. Τα αναλγητικά φάρμακα δρουν με διάφορους τρόπους στο περιφερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Διακρίνονται από τα αναισθητικά, τα οποία επηρεάζουν προσωρινά, και σε ορισμένες περιπτώσεις εξαλείφουν εντελώς, την αίσθηση. Τα αναλγητικά περιλαμβάνουν παρακεταμόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως τα σαλικυλικά και τα οπιοειδή φάρμακα, όπως η μορφίνη και η οξυκωδόνη.

Αξονική τομογραφία: Ένα είδος ακτινογραφίας κατά την οποία γίνεται χρήση υπολογιστικών επεξεργασμένων συνδυασμών πολλών μετρήσεων ακτίνων Χ, που λαμβάνονται από διαφορετικές γωνίες για την παραγωγή τομογραφικών εικόνων συγκεκριμένων περιοχών ενός σαρωμένου αντικειμένου.

Άτυπο οικογενές σύνδρομο με πολλαπλούς σπίλους μελάνωμα (Familial syndrome with multiple melanoma melanomas - FAMMM): Είναι ένας όρος που συνήθως αναφέρεται σε οικογένειες στις οποίες 2 ή περισσότεροι συγγενείς πρώτου βαθμού, όπως ένας γονέας, ένας αδελφός και / ή ένα παιδί, έχουν έναν τύπο καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα. Ο καρκίνος αρχίζει όταν τα υγιή κύτταρα αρχίζουν να αλλάζουν και να αναπτύσσονται, εκτός ελέγχου, σχηματίζοντας μάζα που ονομάζεται όγκος. Συνολικά, περίπου το 8% των ατόμων που έχουν πρόσφατα διαγνωσθεί με μελάνωμα έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με μελάνωμα. Ένα πολύ μικρότερο ποσοστό, περίπου 1% έως 2%, έχει 2 ή περισσότερους στενούς συγγενείς με μελάνωμα.

Βιοψία: Είναι ένας ιατρικός έλεγχος, που περιλαμβάνει την εξαγωγή δειγμάτων κυττάρων ή ιστών για εξέταση για τον προσδιορισμό της παρουσίας ή της έκτασης μιας νόσου. Οι πιο κοινοί τύποι περιλαμβάνουν:

- (1) χειρουργική βιοψία, στην οποία μόνο ένα δείγμα ιστού αφαιρείται,
- (2) βιοψία εκτομής, στην οποία μια ολόκληρη μάζα ή ύποπτη περιοχή αφαιρείται και
- (3) βιοψία δια βελόνας, στην οποία ένα δείγμα ιστού ή υγρού αφαιρείται με μια βελόνα. Όταν χρησιμοποιείται μία ευρεία βελόνα, η διαδικασία αυτή ονομάζεται «βιοψία πυρήνα». Όταν χρησιμοποιείται μια λεπτή βελόνα, η διαδικασία αυτή ονομάζεται βιοψία αναρρόφησης δια λεπτής βελόνας.

Βουπιβακαΐνη: Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να μειώσει την αίσθηση του πόνου σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Χρησιμοποιείται με την έγχυση της στην περιοχή, γύρω από ένα νεύρο που τροφοδοτεί την περιοχή ή στον επισκληρίδιο χώρο του σπονδυλικού σωλήνα. Συνήθως αρχίζει να δρα μέσα σε 15 λεπτά και διαρκεί για 2 έως 8 ώρες.

Γεμισιταμπίνη: Είναι ένα φάρμακο χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου. Αυτοί οι καρκίνοι περιλαμβάνουν τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο των ωοθηκών, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του παγκρέατος και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Πρόκειται για μια ουσία, που εμποδίζει τα κύτταρα να παράγουν DNA και μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα και είναι ένας αντιμεταβολίτης.

Γλυκαγόνη: Είναι πεπτιδική ορμόνη, που παράγεται από α-κύτταρα του παγκρέατος. Αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος και θεωρείται η κύρια καταβολική ορμόνη του οργανισμού. Χρησιμοποιείται, επίσης, ως φάρμακο για τη θεραπεία πολλών παθήσεων. Το αποτέλεσμα είναι αντίθετο με εκείνο της ινσουλίνης, το οποίο μειώνει την εξωκυτταρική γλυκόζη.

Γλυκόζη: Είναι ένας μονοσακχαρίτης, που παράγεται κυρίως από τα φυτά κατά τη διάρκεια της φωτοσύνθεσης από το νερό και το διοξείδιο του άνθρακα, χρησιμοποιώντας ενέργεια από το ηλιακό φως. Είναι η σημαντικότερη πηγή ενέργειας σε όλους τους οργανισμούς. Η γλυκόζη για μεταβολισμό αποθηκεύεται μερικώς ως πολυμερές στον άνθρωπο ως γλυκογόνο. Η γλυκόζη κυκλοφορεί στο αίμα των ανθρώπων ως σάκχαρο στον όρο του αίματος. Η φυσικώς ενυπόχρυστα μορφή γλυκόζης είναι η D-γλυκόζη, ενώ η L-γλυκόζη παράγεται συνθετικά σε συγκριτικά μικρές ποσότητες και έχει μικρότερη σημασία.

Δείκτης: Πρόκειται για ένα διαγνωστικό εργαλείο ανάπτυξης μίας πάθησης.

Ενδοκρινικό σύστημα: Είναι ένα σύστημα χημικών αγγελιοφόρων, που αποτελείται από ορμόνες, την ομάδα αδένων ενός οργανισμού που εκκρίνει αυτές τις ορμόνες απευθείας στο κυκλοφορικό σύστημα για να ρυθμίζει τη λειτουργία των μακρινών οργάνων-στόχων και τους βρόχους ανάδρασης που ρυθμίζουν την απελευθέρωση ορμονών έτσι ώστε να διατηρείται η ομοιόσταση. Στους ανθρώπους, οι κύριοι ενδοκρινικοί αδένες είναι ο θυρεοειδής αδένας και τα επινεφρίδια. Ο υποθάλαμος είναι το νευρικό κέντρο ελέγχου για όλα τα ενδοκρινικά συστήματα.

Ενδοσκόπηση: Είναι μια ιατρική πράξη κατά την οποία ο γιατρός εισάγει ένα όργανο σαν σωλήνα στο σώμα, για την απεικόνιση αυτού. Υπάρχουν πολλοί τύποι ενδοσκόπησης, καθένας από τους οποίους έχει σχεδιαστεί για επισκόπηση ενός ορισμένου σημείου του σώματος.

Ένζυμο: Πρόκειται για μια πρωτεΐνη, που καταλύει βιοχημικές αντιδράσεις στον οργανισμό.

Εξωκρινές: Έχει σχέση με τους εξωκρινείς αδένες ή τις εκκρίσεις τους, οι οποίοι αποτελούν όργανα, που παροχετεύουν εξωτερικά τις εκκρίσεις τους, είτε άμεσα είτε μέσω ενός πόρου.

Ερλοτινίμπη: Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του παγκρέατος και πολλών άλλων μορφών καρκίνου. Είναι ένας αναστολέας υποδοχέα κινάσης τυροσίνης, ο οποίος δρα στον υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal growth factor receptor - EGFR).

Ερυθρό αιμοσφαίριο: Είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος κυττάρων του αίματος και το κύριο μέσο για την παροχή οξυγόνου (O₂) στους ιστούς του σώματος-μέσω της ροής αίματος μέσω του κυκλοφορικού συστήματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια απορροφούν οξυγόνο στους πνεύμονες και το απελευθερώνουν στους ιστούς μέσω των τριχοειδών του σώματος.

Θρόμβωση: Πρόκειται για τον σχηματισμό ή την παρουσία ενός θρόμβου αίματος μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο.

Ίκτερος: Είναι μια κιτρινωπή χρώση του δέρματος και των οφθαλμών λόγω των υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης. Συνήθως συνδέεται με την κνησμό. [1] Τα κόπρανα μπορεί να είναι ανοιχτά και τα ούρα σκούρα. Ο ίκτερος εμφανίζεται όταν το ήπαρ δεν λειτουργεί σωστά ή όταν αποφράσσεται ένας χοληφόρος πόρος.

Ινσουλίνη: Είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων. Θεωρείται ότι είναι η κύρια αναβολική ορμόνη του

σώματος. Ρυθμίζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, προάγοντας την απορρόφηση των υδατανθράκων, ειδικά της γλυκόζης από το αίμα στο ήπαρ, τα λίπη και τα κύτταρα του σκελετικού μυός. Σε αυτούς τους ιστούς η απορροφημένη γλυκόζη μετατρέπεται είτε σε γλυκογόνο μέσω γλυκογένεσης είτε σε λίπη (τριγλυκερίδια) μέσω λιπογένεσης ή, στην περίπτωση του ήπατος, και στα δύο. Η παραγωγή γλυκόζης και η έκκριση της από το ήπαρ αναστέλλεται έντονα από τις υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο αίμα. Η κυκλοφορούσα ινσουλίνη επηρεάζει, επίσης, τη σύνθεση πρωτεϊνών σε μια μεγάλη ποικιλία ιστών. Είναι, επομένως, μια αναβολική ορμόνη, που προωθεί τη μετατροπή των μικρών μορίων στο αίμα σε μεγάλα μόρια μέσα στα κύτταρα. Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα, προωθώντας τον ευρέως διαδεδομένο καταβολισμό, ιδιαίτερα του αποθεματικού σωματικού λίπους.

Ιρινοτεκάνη: Είναι ένα φάρμακο, που χρησιμοποιείται μόνο του ή με άλλα φάρμακα, όπως η φθοριοουρακίλη, για τη θεραπεία του μεταστατικού ή του υποτροπιάζοντος καρκίνου του παχέος εντέρου ή του καρκίνου του ορθού. Αναστέλλει τη δράση ορισμένων ένζυμων, τα οποία απαιτούνται για την κυτταρική διαίρεση και την επιδιόρθωση του DNA, και μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Είναι τους αναστολέας τους τοποϊσομεράσης και ένα ανάλογο τους καμπτοθεκίνης.

Ιστολογικός: Έχει σχέση με την επιστήμη της ιστολογίας, η οποία μελετά τους ζωικούς και φυτικούς ιστούς μέσω του μικροσκοπίου.

Ιστοπαθολογία: Είναι η επιστήμη, που μελετά τους ζωικούς και φυτικούς ιστούς μέσω του μικροσκοπίου

Καθετήρας: Πρόκειται για ένα σωλήνα, που εισάγεται μέσα στο σώμα και έχει πολλαπλές χρήσεις, όπως της παροχέτευσης ή της χορήγησης υγρών ή αερίων.

Καπεσιταμίνη: Είναι ένα φάρμακο χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, του γαστρικού καρκίνου και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Για τον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιείται συχνά μαζί με τη δοκεταξέλη. Λαμβάνεται από το στόμα. Αναστέλλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και τελικά τα σκοτώνει.

Καρβοπλατίνα: Είναι ένα φάρμακο χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου. Αυτό περιλαμβάνει τον καρκίνο των ωοθηκών, τον καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του τραχήλου, τον καρκίνο του εγκεφάλου και το νευροβλάστωμα. Χρησιμοποιείται με έγχυση σε φλέβα. Συνδέεται

με το DNA στα κύτταρα και μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Είναι ένα παράγωγο της πλατίνης.

Καρκίνωμα: είναι μια κατηγορία τύπων καρκίνου που αναπτύσσονται από τα επιθηλιακά κύτταρα. Συγκεκριμένα, ένα καρκίνωμα είναι ένας καρκίνος που ξεκινά από έναν ιστό που ευθυγραμμίζει τις εσωτερικές ή εξωτερικές επιφάνειες του σώματος και που προέρχεται από κύτταρα που προέρχονται από το ενδοδερμικό, μεσοδερμικό ή εκτοδερματικό στρώμα βλαστών κατά την εμβρυογένεση.

Καχεξία: Είναι απώλεια βάρους, μυϊκή ατροφία, κόπωση, αδυναμία και σημαντική απώλεια της όρεξης σε κάποιον που δεν προσπαθεί ενεργά να χάσει βάρος.

Κλινική δοκιμή: Είναι πείραμα ή παρατήρηση, που γίνονται στην κλινική έρευνα. Οι κλινικές δοκιμές δημιουργούν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Αυτές οι μελέτες δοκιμάζουν νέες μεθόδους παρακολούθησης, πρόληψης, διάγνωσης ή θεραπείας μιας πάθησης.

Κοιλιακό πλέγμα: Πρόκειται για ένα δίκτυο νεύρων, που εντοπίζεται στην κοιλιά, πίσω από το στομάχι. Αυτό, ανάμεσα σε άλλες λειτουργίες, οδηγεί την αίσθηση του πόνου από τα κοιλιακά όργανα, όπως το ήπαρ, ο σπλήνας, το στομάχι, το πάγκρεας.

Κυτταρολογικό: Έχει σχέση με την επιστήμη της κυτταρολογίας, η οποία μελετά τη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων.

Λαπαροσκόπηση: Είναι μια σύγχρονη χειρουργική τεχνική. Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα για τον ασθενή με λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση έναντι της πιο κοινής, ανοικτής διαδικασίας. Αυτά περιλαμβάνουν μειωμένο πόνο λόγω μικρότερων τομών, μειωμένη αιμορραγία και μικρότερο χρόνο αποκατάστασης. Το βασικό στοιχείο είναι η χρήση ενός λαπαροσκοπίου, ενός μεγάλου συστήματος καλωδίων οπτικών ινών, το οποίο επιτρέπει την προβολή της πληγείσας περιοχής με τη βοήθεια μιας κάμερας.

Λεμφαδένας: Είναι ένα ωοειδές όργανο του λεμφικού συστήματος και του ανοσοποιητικού συστήματος που είναι ευρέως παρόν σε όλο το σώμα. Συνδέονται με τα λεμφικά αγγεία ως μέρος του κυκλοφορικού συστήματος. Οι λεμφαδένες είναι σημαντικές θέσεις των Β και Τ λεμφοκυττάρων και άλλων λευκών αιμοσφαιρίων. Οι λεμφαδένες είναι σημαντικοί για την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, δρώντας ως φίλτρα στους ξενιστές και τα καρκινικά κύτταρα.

Λευκό αιμοσφαίριο: Είναι το κύτταρο του ανοσοποιητικού συστήματος, που εμπλέκεται στην προστασία του σώματος από μια μολυσματική ασθένεια και από τους ξένους εισβολείς. Όλα τα λευκά αιμοσφαίρια παράγονται και προέρχονται από

πολυδύναμα κύτταρα στον μυελό των οστών που είναι γνωστά ως αιματοποιητικά βλαστοκύτταρα. Τα λευκοκύτταρα βρίσκονται σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Μαγνητική Τομογραφία: Είναι μια ιατρική τεχνική απεικόνισης, που χρησιμοποιείται στην ακτινολογία για τον σχηματισμό εικόνων της ανατομίας και των φυσιολογικών διεργασιών του σώματος τόσο στην υγεία όσο και στην ασθένεια. Οι σαρωτές μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιούν ισχυρά μαγνητικά πεδία, κλίσεις μαγνητικού πεδίου και ραδιοκύματα για τη δημιουργία εικόνων των οργάνων στο σώμα.

Μετάλλαξη: Στη βιολογία, μια μετάλλαξη είναι η μόνιμη μεταβολή της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων του γονιδιώματος ενός οργανισμού, του ιού ή του εξωχρωμοσωμικού DNA ή άλλων γενετικών στοιχείων.

Μετάσταση: Είναι η εξάπλωση ενός παθογόνου παράγοντα από μια αρχική ή πρωτογενή περιοχή σε μια διαφορετική ή δευτερεύουσα θέση εντός του σώματος του ξενιστή. Αναφέρεται συνήθως στην εξάπλωση ενός καρκινικού όγκου. Διακρίνεται γενικά από την εισβολή του καρκίνου, η οποία είναι η άμεση επέκταση και η διείσδυση των καρκινικών κυττάρων στους γειτονικούς ιστούς. Ο μεταστατικός όγκος περιέχει κύτταρα που είναι όμοια με εκείνα του αρχικού όγκου.

Μη πολυποειδής ορθοκολικός καρκίνος: Είναι μια αυτοσωματική γενετική κατάσταση που συνδέεται με υψηλό κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς και άλλων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του ενδομητρίου (δεύτερη πιο συχνή), των ωοθηκών, του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του ηπατοκυτταρικού συστήματος, του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, του εγκεφάλου και του δέρματος. Ο αυξημένος κίνδυνος για αυτούς τους καρκίνους οφείλεται σε κληρονομικές μεταλλάξεις που εμποδίζουν την αποκατάσταση των αναντιστοιχιών του DNA.

Μορφίνη: Είναι ένα οπιούχο φάρμακο κατά του πόνου. Λειτουργεί άμεσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα για να μειώσει το αίσθημα του πόνου. Μπορεί να ληφθεί τόσο για οξύ πόνο, όσο και για χρόνιο πόνο. Συχνά χρησιμοποιείται για πόνο από έμφραγμα του μυοκαρδίου και κατά τη διάρκεια ενός χειρουργείου. Μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια. Το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μετά από περίπου 20 λεπτά όταν χορηγείται ενδοφλέβια και μετά από 60 λεπτά όταν χορηγείται από το στόμα, ενώ η διάρκεια του αποτελέσματος είναι 3-7 ώρες.

Νέκρωση/ Νεκρωτικός: Σχετίζεται με τον θάνατο των ζωντανών ιστών.

Νευροενδοκρινικό: Πρόκειται για ένα σύστημα, που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση του νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος. Τα κύτταρα ονομάζονται νευροενδοκρινικά, όταν απελευθερώνουν ορμόνες στον ορό του αίματος ως απάντηση στη διέγερση του νευρικού συστήματος.

Ογκολόγος: Ένας ογκολόγος είναι ένας γιατρός που αντιμετωπίζει τον καρκίνο και παρέχει ιατρική περίθαλψη σε ένα άτομο που έχει διαγνωστεί με καρκίνο. Το πεδίο της ογκολογίας έχει τρεις κύριες περιοχές: την ιατρική, την χειρουργική και την ακτινοβολία. Ένας ιατρός ογκολόγος αντιμετωπίζει τον καρκίνο χρησιμοποιώντας χημειοθεραπεία ή άλλα φάρμακα, όπως στοχευμένη θεραπεία ή ανοσοθεραπεία. Ένας χειρουργός ογκολόγος αφαιρεί τον όγκο και τους παρακείμενους ιστούς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ένας ογκολόγος ακτινοθεραπείας αντιμετωπίζει τον καρκίνο με ακτινοθεραπεία.

Οξαλιπλατίνα: Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του ορθού. Συχνά χρησιμοποιείται μαζί με φθοροουρακίλη και φολινικό οξύ (λευκοβορίνη) σε προχωρημένο καρκίνο. Δίνεται με ενδοφλέβια. Συνδέεται στο DNA των κυττάρων και μπορεί να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα.

Οπιοειδές: Τα οπιοειδή είναι ουσίες που δρουν στους υποδοχείς οπιοειδών για να παράγουν αποτελέσματα παρόμοια με τη μορφίνη. Ιατρικά χρησιμοποιούνται κυρίως για την ανακούφιση από τον πόνο, συμπεριλαμβανομένης της αναισθησίας. Άλλες ιατρικές χρήσεις περιλαμβάνουν την καταστολή της διάρροιας, τη θεραπεία αντικατάστασης για τη διαταραχή της χρήσης οπιοειδών, την αναστροφή της υπερβολικής δόσης οπιοειδών, την καταστολή του βήχα, την καταστολή της προκαλούμενης από τα οπιοειδή δυσκοιλιότητας.

Ουδετεροπενία: Είναι μια ασυνήθιστα χαμηλή συγκέντρωση ουδετερόφιλων στο αίμα. Τα ουδετερόφιλα αποτελούν την πλειονότητα των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων και χρησιμεύουν ως πρωταρχική άμυνα κατά των μολύνσεων καταστρέφοντας τα βακτηρίδια, τα βακτηριακά θραύσματα και τους ιούς που συνδέονται με την ανοσοσφαιρίνη στο αίμα. Τα άτομα με ουδετεροπενία είναι πιο ευαίσθητα σε βακτηριακές λοιμώξεις και, χωρίς άμεση ιατρική φροντίδα, η κατάσταση μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή (ουδετεροπενική σήψη).

Παγκρεατοβλάστωμα: Πρόκειται για μια σπάνια μορφή του παγκρεατικού καρκίνου με καλή πρόγνωση και εμφανίζεται συνήθως κατά την παιδική ηλικία.

Παθολογοανατόμος: Είναι ο γιατρός, που ασχολείται με την επιστήμη της παθολογοανατομίας, που μελετά τα παθολογικά κύτταρα και ιστούς μέσω του μικροσκοπίου.

Παράγοντας κινδύνου: Στην επιδημιολογία, ένας παράγοντας κινδύνου είναι μια μεταβλητή που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ασθένειας ή μόλυνσης. Όταν υπάρχουν ενδείξεις, ο όρος χρησιμοποιείται ως μεταβλητή που συνδέεται είτε με αυξημένο είτε με μειωμένο κίνδυνο.

Παρηγορητική θεραπεία: Είναι μια διεπιστημονική προσέγγιση στην εξειδικευμένη ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα για άτομα με ασθένειες που περιορίζουν τη ζωή. Επικεντρώνεται στην παροχή ανακούφισης από τα συμπτώματα, τον πόνο, το φυσικό άγχος και το στρες σε οποιοδήποτε στάδιο της ασθένειας. Ο στόχος είναι να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής τόσο για το άτομο όσο και για την οικογένειά του.

Πρόγνωση: Πρόκειται για την πορεία μιας νόσου, κατά την οποία ο ασθενής αναρρώνει ή υποτροπιάζει.

Προκαρκινική αλλοίωση: Πρόκειται για μια ανώμαλη παρουσία σε έναν ιστό, λόγω της ανάπτυξης του καρκίνου.

Σύνδρομο Peutz-Jeghers: Είναι μια αυτοσωματική γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη καλοήθων πολυπόδων στο γαστρεντερικό σωλήνα και υπερχρωματισμένων κηλίδων στα χείλη και στον βλεννογόνο του στόματος (μελάνωση).

Υπερηχοτομογραφία /υπερηχογράφημα: Πρόκειται για μία τεχνική, κατά την οποία, ηχητικά κύματα υψηλής ενέργειας προσπίπτουν σε εσωτερικούς ιστούς ή όργανα και αντανακλώνται. Τα αντανακλώμενα κύματα παρουσιάζονται στην οθόνη ενός μηχανήματος με υπέρηχους, σχηματίζοντας μια εικόνα των ιστών του σώματος που ονομάζεται υπερηχογράφημα. Ονομάζεται και υπέρηχος.

Υποτροπή: Πρόκειται για την επανεμφάνιση του καρκίνου ή μιας πάθησης, συνήθως μετά από ένα χρονικό διάστημα. Αυτό μπορεί να συμβεί στην ίδια θέση όπως η αρχική (πρωτογενής) θέση του όγκου ή σε μια άλλη θέση στο σώμα. Επίσης καλείται υποτροπιάζων καρκίνος ή υποτροπιάζουσα νόσος.

Φθοριουρακίλη: Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου. Ενδοφλέβια χρησιμοποιείται για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τον καρκίνο του οισοφάγου, τον καρκίνο του στομάχου, τον καρκίνο του παγκρέατος, τον καρκίνο του μαστού και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ως κρέμα χρησιμοποιείται για την ακτινική κεράτωση, το βασικό κυτταρικό καρκίνωμα και τα

κονδυλώματα του δέρματος. Η 5-φθοριοουρακίλη εμποδίζει τον διπλασιασμό του DNA και μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Είναι ένας αντιμεταβολίτης. Επίσης ονομάζεται 5-FU και φθοριοουρακίλη.

Χημειοθεραπεία: Είναι ένα είδος θεραπείας του καρκίνου που χρησιμοποιεί ένα ή περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα (χημειοθεραπευτικούς παράγοντες) ως μέρος ενός τυποποιημένου σχήματος χημειοθεραπείας. Η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί για την θεραπεία (η οποία σχεδόν πάντα περιλαμβάνει συνδυασμούς φαρμάκων) ή μπορεί να στοχεύει στην παράταση της ζωής ή στη μείωση των συμπτωμάτων (παρηγορητική χημειοθεραπεία). Η χημειοθεραπεία είναι μία από τις κύριες κατηγορίες του ιατρικού κλάδου που αφιερώνεται ειδικά στη φαρμακοθεραπεία για καρκίνο, η οποία ονομάζεται ιατρική ογκολογία.

Χολερυθρίνη: Είναι μια ένωση που εμφανίζεται στο κανονικό καταβολικό μονοπάτι που διασπά την αιμοσφαιρίνη. Αυτός ο καταβολισμός είναι μια απαραίτητη διαδικασία στην απομάκρυνση των αποβλήτων από τον οργανισμό που προκύπτουν από την καταστροφή των ώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η χολερυθρίνη βρίσκεται στη χολή, η οποία παράγεται στο ήπαρ και αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη. Η παθολογική συσσώρευση της χολερυθρίνης προκαλεί ίκτερο.

Ca 19.9: Πρόκειται για ένα υδατάνθρακα, όπου εκκρίνεται από τα κύτταρα του καρκίνου του παγκρέατος. Ανιχνεύεται στον όρο του αίματος. Ορισμένοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα του καρκινικού δείκτη CA 19.9, και άλλοι ασθενείς όχι. Το CA 19.9 αποτελεί καρκινικός δείκτης και για άλλα είδη, εκτός του παγκρεατικού, και είναι επόμενο να μην είναι ειδικός δείκτης.

5. ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

5.1 Η ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μία από τις συχνότερες γαστρεντερικές αιτίες της εισαγωγής στο νοσοκομείο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η χρόνια παγκρεατίτιδα, αν και είναι μικρότερη σε συχνότητα, μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο καρκίνος του παγκρέατος συνδέεται με ένα υψηλό ποσοστό θνησιμότητας και είναι μία από τις κορυφαίες 5 αιτίες θανάτου από καρκίνο. Το βάρος των παθήσεων του παγκρέατος ίσως να αυξηθεί με το πέρασμα του χρόνου. Ο κίνδυνος και η αιτιολογία της παγκρεατίτιδας διαφέρουν αναλόγως το φύλο και την ηλικία και όλες οι παγκρεατικές διαταραχές επηρεάζουν περισσότερο τον μαύρο πληθυσμό από οποιαδήποτε άλλη φυλή. Οι χολόλιθοι είναι η συνηθέστερη αιτία οξείας παγκρεατίτιδας και η πρόωπη χολοκυστοεκτομή εξαλείφει τον κίνδυνο μελλοντικών επιθέσεων. Το αλκοόλ εξακολουθεί να είναι ο μοναδικός σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τη χρόνια παγκρεατίτιδα. Ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, είναι το κάπνισμα και τα αποτελέσματά της θα μπορούσαν να συνεργάζονται με αυτά του αλκοόλ. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος περιλαμβάνουν το κάπνισμα και τις ομάδες αίματος μη-O. Η αποχή από το αλκοόλ και η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να μεταβάλει την εξέλιξη της παγκρεατίτιδας και να μειώσει την υποτροπή. η διακοπή του καπνίσματος είναι η πιο αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του παγκρέατος.

Η οξεία παγκρεατίτιδα (AP) προκάλεσε περίπου 275.000 νοσηλείες το 2009 1 (αύξηση άνω του 2 φορές από το 1988 2) και είναι η μοναδική συχνότερη γαστρεντερική αιτία νοσηλείας σε νοσοκομείο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αν και η επίπτωση και ο η συχνότητα της χρόνιας παγκρεατίτιδας (CP) είναι χαμηλότερη από εκείνη του AP, το CP επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. χαρακτηρίζεται από χρόνια κοιλιακό άλγος, συχνές εξάρσεις της νόσου και εξωκρινή ή / και ενδοκρινική ανεπάρκεια. Η επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος είναι χαμηλότερη από αυτή των πολλών άλλων τύπων καρκίνου, αλλά η βρίσκεται στην 4^η πιο συχνή αιτία θανάτου από τον καρκίνο. Αναθεωρούμε την επιδημιολογία και τους

παράγοντες κινδύνου για παγκρεατίτιδα και καρκίνο του παγκρέατος [Olsen GW et al, 1989].

5.2 ΑΛΚΟΟΛ

5.2.1 Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ιστορικό: Παρόλο που οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν υποστηρίζουν ένα ρόλο για το αλκοόλ στην αιτιολογία του καρκίνου του παγκρέατος, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος για τους μεγάλους πότες.

Μέθοδοι: Σε μια αναδρομική κοόρτη με βάση το Σουηδικό Μητρώο Ινών, αναλύσαμε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος σε ασθενείς που εισήλθαν στο νοσοκομείο για αλκοολισμό ($n = 178.688$), αλκοολικός χρόνιος παγκρεατίτης ($n = 3500$), μη αλκοολικός χρόνιος παγκρεατίτης ($n = 4952$), η αλκοολική κίρρωση του ήπατος ($n = 13.553$) ή η μη αλκοολική κίρρωση του ήπατος ($n = 7057$) από το 1965 έως το 1994. Η συνέχιση μέχρι το 1995 ολοκληρώθηκε με σύνδεση σε εθνικά μητρώα. Οι τυποποιημένοι λόγοι επίπτωσης (SIRs) εκφράζουν τους σχετικούς κινδύνους λαμβάνοντας τον γενικό σουηδικό πληθυσμό ως σημείο αναφοράς. Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανή επίδραση της μεροληψίας επιλογής, αποκλείσαμε τις παρατηρήσεις του πρώτου έτους.

Αποτελέσματα: Οι αλκοολικοί είχαν μόνο 40% επιπλέον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος (SIR 1,4, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,2-1,5). Οι υπερβολικά αντιπροσωπευόμενοι καπνιστές μεταξύ των αλκοολικών θα μπορούσαν να συγχέουν έναν πραγματικό SIR της ενότητας μεταξύ των αλκοολικών σε περίπου 1,4. Ο δείκτης SIR μεταξύ των αλκοολικών ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα (2,2%, 95% CI 0,9-4,5) ήταν σημαντικά χαμηλότερος από εκείνον μεταξύ των μη αλκοολικών ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα (8,7, 95% CI 6,8-10,9) και μειώθηκε με αυξανόμενη διάρκεια παρακολούθησης και στις δύο ομάδες, υποδεικνύοντας ότι το μεγαλύτερο μέρος της περίσσειας μπορεί να εξηγηθεί από την αναστρέψιμη αιτιώδη συνάφεια με τους μη-διαγνωσμένους καρκίνους. Μεταξύ των ασθενών με αλκοολική κίρρωση του ήπατος, ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του παγκρέατος ήταν επίσης μέτριος (SIR 1.9, 95% CI 1.3-2.8), ενώ δεν βρέθηκε σημαντικός υπερβολικός κίνδυνος στους ασθενείς με μη αλκοολική ηπατική κίρρωση (SIR 1.2, 95% CI 0.6-2.2).

5.3. ΑΛΚΟΟΛ, ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Οι στατιστικές από το 2002 δείχνουν ότι περίπου το 3,5% όλων των θανάτων από καρκίνο σχετίζονται με το αλκοόλ (Seitz and Stickel, 2007). Μια μελέτη με 167.343 ενήλικα άτομα στην αγροτική νότια Ινδία διαπίστωσε ότι η καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ για 30 ή περισσότερα χρόνια αύξησε τη συνολική θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο (Ramadas et al, 2010). Ομοίως, μια μελέτη που περιελάμβανε 380.395 άνδρες και γυναίκες που παρακολουθήθηκαν για 12,6 έτη σε μελέτη που έγινε στην Ευρωπαϊκή Προοπτική Έρευνα για τον Καρκίνο και τη Διατροφή (EPIC) έδειξε ότι σε σύγκριση με τη μη ή ελαφρά έως μέτρια κατανάλωση (δηλ. 0,1 έως 4,9 g αλκοόλης / ημέρα), κατανάλωση βαριών (30 ή περισσότερο g / ημέρα) σε γυναίκες και βαριάς έως ακραίας κατανάλωσης (60 ή περισσότερο g / ημέρα) σε άνδρες συσχετίστηκε έντονα με αυξημένη συνολική θνησιμότητα καθώς και θανάτους από καρκίνους που σχετίζονται με το αλκοόλ (σύμφωνα με τον Ferrari et al, 2014). Ωστόσο, η επίδραση του αλκοόλ στην ειδική για τον καρκίνο θνησιμότητα είναι μεταβλητή και εξαρτάται από παράγοντες όπως η κατανάλωση αλκοόλ, η κατάσταση υγείας του ασθενούς και ο τύπος του καρκίνου.

Η επιβίωση των ασθενών με από του στόματος κοιλότητα, φαρυγγικό, του λάρυγγα, και καρκίνο του οισοφάγου γενικά μειώνεται με την κατανάλωση (Jerjes et al, 2012; Mayne et al, 2009; Thrift et al, 2012; Wang et al, 2012; Wu et al, 2012; Zaridze et al, 2009). Σε Κορεάτες ασθενείς με κεφαλή και λαιμό και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα το ποσοστό θνησιμότητας εμφάνισε εξαρτώμενη από τη δόση σχέση με την κατανάλωση, ενώ οι ασθενείς έπιναν μεταξύ 124 και 289 γραμμάρια αλκοόλ την ημέρα και εμφάνισαν το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (Park et al, 2006). Η χαμηλότερη επιβίωση των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο έχει επίσης αναφερθεί στη Σκωτία (Dunbar et al, 2013), τη Ρωσία (Zarizde et al, 2009) και στην Ισπανία (Fenoglio et al, 2013). Η συντομευμένη επιβίωση στους πότες σε σύγκριση με τους μη κατακρημνιστές με στοματικό πλακώδες καρκίνωμα έχει συνδεθεί με την έκφραση του επαγόμενου από υποξία παράγοντα-1-άλφα (HIF-1α), ενός βιοδείκτη που σχετίζεται με την εισβολή του όγκου, τη μετάσταση και την εξέλιξη μιας ποικιλίας ανθρώπινων καρκίνους που παίζουν επίσης κεντρικό ρόλο στην αγγειογένεση. Οι πότες έδειξαν υψηλότερη έκφραση του HIF-1α στον πυρήνα των

καρκινικών κυττάρων τους από ό, τι οι μη οστικές (Lin et al, 2008). Τέλος, αν και η κατανάλωση αλκοόλ μειώνει την εμφάνιση του NHL, μειώνει την επιβίωση των ασθενών με την ασθένεια (Battaglioli et al, 2006, Geyer et al, 2010, Talamini et al, 2008).

Η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στη θνησιμότητα των γυναικών με καρκίνο του μαστού ποικίλλει και είναι δύσκολο να ερμηνευτεί. Γενικά, η μακροχρόνια χαμηλή και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ δεν φαίνεται να ενοχλεί στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού (Flatt et al, 2010; Harris et al, 2012; Kwan et al, 2012; Newcomb et al, 2013). Στην πραγματικότητα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ίσως να ωφελήσει την επιβίωση των νέων γυναικών με καρκίνο του μαστού (Barnett et al, 2008; Newcomb et al, 2013). Από την άλλη πλευρά, πολλές μελέτες έδειξαν ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού που είναι πότες υψηλής έντασης έχουν χαμηλότερα επιβίωση από εκείνους με καθόλου ή χαμηλότερη κατανάλωση (Holm et al, 2013; McDonald et al, 2002; Weaver et al, 2013). Εκτός από την ηλικία του ασθενούς, ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου του μαστού μπορεί να επηρεάσει τις επιδράσεις του αλκοόλ στην επιβίωση. Έτσι, για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού με θετικό υποδοχέα οιστρογόνων, η κατανάλωση αλκοόλ πριν και μετά τη διάγνωση δεν σχετίζεται με τη θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού (Ali et al, 2014). Σε γυναίκες με αρνητική για τους υποδοχείς οιστρογόνων ασθένεια, ωστόσο, η θνησιμότητα μειώθηκε ελαφρώς. Μια άλλη μελέτη διερεύνησε την επίδραση της προ- και μετεγχειρητικής κατανάλωσης αλκοόλης σε μια περίοδο 3 ετών σε 934 Σουηδούς πρωτοπαθείς ασθενείς με καρκίνο του μαστού που είχαν χειρουργική του καρκίνου του μαστού (Simonsson et al., 2014). Η μελέτη διαπίστωσε ότι τόσο η προ- όσο και η μετεγχειρητική κατανάλωση οποιασδήποτε ποσότητας αλκοόλ συνδέονταν ασθενώς με χαμηλότερο κίνδυνο πρόωρων μακρινών μεταστάσεων και θανάτου.

Οι συσχετίσεις βρέθηκαν σε ασθενείς με εμπλοκή των μασχαλιαίων λεμφαδένων αλλά όχι σε ασθενείς χωρίς εμπλοκή των λεμφαδένων.

Η επίδραση της κατανάλωσης οινοπνεύματος στη συχνότητα εμφάνισης καθώς και στη θνησιμότητα των ασθενών με καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκε σε μια προοπτική κοόρτη μελέτη 194.797 ανδρών από τις Ηνωμένες Πολιτείες ηλικίας 50-71 ετών το 1995-1996 (Watters et al, 2010). Η συχνότητα εμφάνισης μη εξελισσόμενου καρκίνου του προστάτη αυξάνεται με τον αυξανόμενο αριθμό ποτών ανά ημέρα, με 25% αύξηση του κινδύνου που παρατηρείται μετά από υψηλή

κατανάλωση αλκοόλ (έξι ή περισσότερα ποτά την ημέρα). Ωστόσο, υπήρχε αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωσης αλκοόλ και των θανάτων από καρκίνο του προστάτη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κατανάλωση αλκοόλ πιθανώς δεν επηρεάζει τον προχωρημένο ή θανατηφόρο καρκίνο του προστάτη.

Συνοπτικά, αρκετές αναφορές δείχνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ μειώνει την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο, ενώ άλλες μελέτες δεν τηρούν αυτή τη σχέση. Η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στη θνησιμότητα των γυναικών με καρκίνο του μαστού είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, την κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων και την έκταση της κατανάλωσης αλκοόλ. Είναι σαφές ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τον καρκίνο του μαστού που να συσχετίζουν τη θνησιμότητα με τις ιδιότητες του καρκίνου και το επίπεδο κατανάλωσης αλκοόλ.

6. ΠΑΓΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ

6.1 ΜΕ ΠΟΙΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟ ΑΛΚΟΟΛ

6.1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΛΚΟΟΛ

Επιδημιολογικές μελέτες από τις τελευταίες δεκαετίες αναγνωρίζουν αναμφίβολα τη χρόνια κατανάλωση αλκοόλ ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου. Επίσης, αυτή η επίδραση εξαρτάται από τη δόση. Μια διεθνής ομάδα επιδημιολόγων και ερευνητών αλκοόλ από το IARC κατέληξε στο συμπέρασμα από τα διαθέσιμα επιδημιολογικά στοιχεία ότι η εμφάνιση κακοήθων όγκων στη στοματική κοιλότητα, στο λάρυγγα, στο φάρυγγα, του οισοφάγου, του ήπατος, του παχέος εντέρου και του θηλυκού μαστού σχετίζεται αιτιωδώς με την κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών [Michaud DS et 2001]. Πολλές μελέτες προοπτικής και ελέγχου περιπτώσεων δείχνουν έναν κατά δύο ή τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο για τον καρκίνο του οισοφάγου σε άτομα που καταναλώνουν 50 γραμμάρια αλκοόλ ημερησίως (ίσο με περίπου μισό μπουκάλι κρασί) σε σύγκριση με μη πίνουν [Ghadirian et al 1991].

Μια σαφής απόδειξη των επιπτώσεων του αλκοόλ στους καρκίνους ανώτερης αεροδυναμικής οδού (UADT) παρουσιάζεται από τη σημαντική αύξηση των σχετικών κινδύνων (RR) για τον καρκίνο, ακόμη και σε μέτριες ημερήσιες δόσεις των 25 g / ημέρα και με σχετικούς κινδύνους σε τέσσερα έως έξι φορές, ποσοστά κατανάλωσης οινοπνεύματος [Silverman DT et al, 1995]. Η λήψη περισσότερων από 80 γρ. Αλκοόλης ανά ημέρα οδηγεί στο RR που κυμαίνεται μεταξύ 4,5 και 7,3 για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), σε σύγκριση με την αποχή ή την κατανάλωση λιγότερο από 40 γραμμάρια ημερησίως [Villeneuve PJ et al, 2000]. Ο κίνδυνος εμφάνισης HCC δείχνει μια εξαρτώμενη από τη δόση σχέση για την ποσότητα αιθανόλης που καταναλώνεται. Η συχνότητα εμφάνισης του HCC σχετίζεται κυρίως με την κατάσταση χρόνιας φλεγμονής που μπορεί να οδηγήσει σε ήπαρ του ήπατος. Μολονότι σπάνια, έχει αναφερθεί HCC και σε μη-κυκλοφοριακό ήπαρ και εμφανίζεται κυρίως λόγω πρόσβολης από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) [18],

μόλυνσης με αφλατοξίνη B1 [Zatonski WA et al 1993], μεταλλάξεων ορισμένων γονιδίων όπως η αντίστροφη μεταγραφάση τελομεράσης (TERT) catenin beta 1 (CTNNB1), που κωδικοποιεί την β-κατενίνη [Harmack LJ et al, 1997].

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει με συνέπεια η σχέση ανάμεσα στη δόση και στην απόκριση, μεταξύ χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ και αύξησης του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Μια μετα-ανάλυση 38 επιδημιολογικών μελετών έδειξε ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού για ένα, δύο ή τρία ή περισσότερα ποτά ημερησίως αυξάνεται κατά 10%, 20% και 40% αντίστοιχα. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι σχεδόν το 4% όλων των νεοδιαγνωσθεισών περιπτώσεων καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ (περίπου 8000 περιπτώσεις ανά έτος) συμβαίνουν λόγω κατάχρησης οινοπνεύματος. Η γενετική επιδημιολογία στην έρευνα για τον καρκίνο του μαστού περιγράφει τον υποπληθυσμό των γυναικών που είναι πιο ευαίσθητοι στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με το αλκοόλ. Στη δανική προοπτική μελέτη κοόρτης, οι μεταβλητοί φορείς αλληλόμορφου του πολυμορφισμού ενεργοποιημένου από πολλαπλασιαστή του υπεροξειδικού πολλαπλασιαστή (PPARG2) Pro 12 Ala (rs1801282) είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 20% ανά 10 g αλκοόλ ανά ημέρα [24]. Επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν επίσης την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER +) λόγω της πρόσληψης αλκοόλ [Kalapothaki V et al, 1993].

Η πρόσληψη αλκοόλ θεωρείται ότι σχετίζεται με τον υπεραυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος, αλλά ο βαθμός κινδύνου που οφείλεται στο πρότυπο κατανάλωσης δεν είναι ακόμη σαφής. Μία μετα-ανάλυση 32 μελετών έδειξε ότι υψηλά ποσοστά κατανάλωσης αλκοόλ (≥ 3 ποτά / ημέρα) συνδέονται με μια αξιοσημείωτη αύξηση της RR (RR = 1,22) για τον καρκίνο του παγκρέατος. Μια θετική σχέση δόσης-απόκρισης ανάμεσα από την κατανάλωση οινοπνεύματος και του καρκίνου παχέος εντέρου αναφέρθηκε επίσης σε περισσότερες από 50 μελέτες προοπτικών και περιστατικών ελέγχου [Tavani et al, 1997; Clavel F et al, 1989]. Τα συλλογικά δεδομένα από οκτώ μελέτες και μια μετα-ανάλυση επιβεβαίωσαν μια RR 1,4 για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε ασθενείς που κατανάλωναν 50 g αλκοόλ την ημέρα σε σύγκριση με τους αποχή.

6.1.2 ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η αιθανόλη απομακρύνεται μέσω της οξείδωσης της προς την ακεταλδεΐδη με ADH και η ακεταλδεΐδη μετατρέπεται ακολούθως σε οξικό με αλδεΐδη αφυδρογονάση (ALDH). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι μια δυσαναλογία μεταξύ των δραστηριοτήτων της ADH και της ALDH διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στα νεοπλάσματα που προκαλούνται από το αλκοόλ. Σημαντικά υψηλότερη δραστηριότητα διαφόρων ισομορφών έχει αναφερθεί στον καρκίνο του οισοφάγου, στον καρκίνο του ήπατος και στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [Malats N et al, 1997]. Οι διαταραχές μεταξύ των δραστηριοτήτων ADH και ALDH σε καρκινικά κύτταρα μπορεί να αποδοθούν στον πολυμορφισμό στα συσχετιζόμενα γονίδια, ο οποίος έχει αναλυθεί λεπτομερώς στο ακόλουθο τμήμα.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι αλκοολικοί ασθενείς χωρίς αλκοολική χρόνια παγκρεατίτιδα ή αλκοολική κίρρωση του ήπατος είχαν περί 40% επιπλέον κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος. Ακόμα και μεταξύ των αλκοολικών που είχαν διαγνωσθεί με χρόνια παγκρεατίτιδα ή κίρρωση του ήπατος, παρατηρήθηκαν μόνο διπλοί κίνδυνοι για καρκίνο του παγκρέατος, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική, αλλά μεταβατική αύξηση του κινδύνου μεταξύ των μη αλκοολικών ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα. Οι αξιοσημείωτοι υπερβολικοί κίνδυνοι κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών παρακολούθησης δείχνουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η παγκρεατίτιδα μπορεί να είναι μια πρόωμη εκδήλωση ενός καρκίνου του παγκρέατος που δεν έχει ακόμη διαγνωσθεί. Αυτό θα ήταν ένα παράδειγμα της αναστρέψιμης αιτιότητας ή της μεροληψίας επιλογής και όχι μιας πραγματικής αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ της παγκρεατίτιδας και του καρκίνου του παγκρέατος, όπως επίσης αναφέρθηκε στην προηγούμενη μελέτη μας. Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του παγκρέατος μεταξύ ασθενών με μη αλκοολική ηπατική κίρρωση ήταν κοντά στην ενότητα.

Όπως αναφέρεται σε αρκετές αναφορές, προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες δεν μπορούσαν να αποδείξουν μια περίσσεια κινδύνου για καρκίνο του παγκρέατος που σχετίζεται με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα. Αντιθέτως, βαριά αλκοολούχα πρόσληψη έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος σε επτά μελέτες. Συνοπτική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου μεταξύ των αλκοολικών ή των πληθυσμών με υψηλή πρόσληψη αλκοόλ, βασισμένη κυρίως στα στοιχεία θνησιμότητας και τα μικρά μεγέθη δειγμάτων, δείχνει μη σημαντική τυποποιημένη αναλογία θνησιμότητας περίπου 1,2. Πιο πρόσφατες μελέτες αλκοολικών με βάση περιστατικά περιστατικών δείχνουν υψηλότερους σχετικούς κινδύνους.

Ο σοβαρότερος περιορισμός της μελέτης μας ήταν η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με το κάπνισμα, ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος. Η συνήθεια είναι υπερβολικά υπερβολική σε αλκοολικούς. Υπολογίσαμε σε ποιο βαθμό η σύγχυση από το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει το 40% του συνολικού κινδύνου που βρήκαμε στους ασθενείς με αλκοολισμό. Υποθέτοντας έναν σχετικό κίνδυνο 2 για τον καρκίνο του παγκρέατος

στους σημερινούς καπνιστές, ποσοστό της τάξης του 80% των καπνιστών μεταξύ των αλκοολικών, και 30% στον σουηδικό γενικό πληθυσμό άνω των 18 ετών το 1983, η σύγχυση από το κάπνισμα θα μετακινήσει έναν πραγματικό SIR της ενότητας μεταξύ των αλκοολικών σε περίπου 1,4. Έτσι, ο παρατηρούμενος υπερβολικός κίνδυνος στους αλκοολικούς μας χωρίς επιπλοκές μπορεί να αποδίδεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στην ενοχλητική επίδραση του καπνίσματος. Ακόμη και ανάμεσα στους αλκοολικούς με χρόνια παγκρεατίτιδα ή κίρρωση του ήπατος, ο υπερβολικός κίνδυνος είναι μόνο περίπου 100%. Η συγχυτική επίδραση του καπνίσματος στις δύο αυτές ομάδες μπορεί να είναι πιο προφανής, κυρίως επειδή το κάπνισμα είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για την αλκοολική χρόνια παγκρεατίτιδα ή την αλκοολική κίρρωση του ήπατος. Δεν υπάρχουν άλλες πιθανές συγχύσεις που θα μεροληψούσαν τα αποτελέσματά μας προς την ενότητα. Αν μη τι άλλο, χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, χαμηλότερη πρόσληψη λαχανικών και φρούτων, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος κλπ, μεταξύ αλκοολικών, θα μείωνε τις εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου προς τα πάνω.

Τα πλεονεκτήματα της μελέτης μας περιλαμβάνουν το σχεδιασμό της μελέτης, τη σχεδόν ολοκληρωμένη παρακολούθηση και ένα πολύ μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος από ό, τι σε προηγούμενες μελέτες. Η πιθανή μεροληψία επιλογής ελαχιστοποιήθηκε καθώς αποκλείστηκε το πρώτο έτος παρακολούθησης. Παρά τα πλεονεκτήματα της μελέτης μας, οι μελέτες βασισμένες σε καταχωρήσεις έχουν επίσης περιορισμούς εκτός από την έλλειψη πληροφοριών σχετικά με πιθανούς παράγοντες συγχύσεως. Ένα μείγμα εκτεθειμένων ατόμων στην «μη εκτεθειμένη» κατηγορία αναφοράς με τη χρήση του γενικού πληθυσμού ως αναφοράς θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποτίμηση της πραγματικής συσχέτισης.

Συνοπτικά, ο υπερβολικός κίνδυνος για τον καρκίνο του παγκρέατος μεταξύ των αλκοολικών ήταν μικρός και μπορεί να αποδίδεται εξ ολοκλήρου σε σύγχυση από το κάπνισμα. Ακόμη και ανάμεσα στους αλκοολικούς που εμφάνισαν επιπλοκές - δηλαδή, χρόνια παγκρεατίτιδα ή κίρρωση του ήπατος - ο υπερβολικός κίνδυνος για καρκίνο του παγκρέατος ήταν μέτριος. Ως εκ τούτου, το αλκοόλ είναι απίθανο να διαδραματίσει έναν αιτιώδη ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου του παγκρέατος.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο υπερβολικός κίνδυνος για τον καρκίνο του παγκρέατος μεταξύ των αλκοολικών είναι μικρός και μπορεί να αποδοθεί στη σύγχυση από το κάπνισμα.

Δεν έχει τεκμηριωθεί κατά πόσο η πρόσληψη αλκοόλ σχετίζεται αιτιατά με τον καρκίνο του παγκρέατος. Ορισμένες μελέτες έχουν προσπαθήσει να αντιμετωπίσουν τη σχέση μεταξύ πρόσληψης αλκοόλ και κινδύνου καρκίνου του παγκρέατος και οι περισσότεροι έδειξαν αρνητικό αποτέλεσμα. 1- 3 Ωστόσο, η πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει χρόνια παγκρεατίτιδα, 4 η οποία έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος. Το αλκοόλ μπορεί επίσης να μεταβάλλει τη λειτουργία του παγκρέατος με άλλους μηχανισμούς εκτός από την παγκρεατίτιδα που σχετίζεται με το οινόπνευμα και μπορεί με τη σειρά του να προκαλέσει τον παγκρεατικό καρκίνο. [Parkin DM et al, 2005] Αν το αλκοόλ είναι πράγματι ένας παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος, αυτή η συσχέτιση θα πρέπει να είναι ευκολότερη στην τεκμηρίωση μεταξύ των ατόμων με υψηλή και μακροπρόθεσμη πρόσληψη, κυρίως μεταξύ αλκοολικών. Ως εκ τούτου, διεξήγαμε μια μελέτη πληθυσμιακής βάσης βασισμένη στο Σουηδικό Μητρώο Ινών για τον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος σε ασθενείς με διάγνωση αλκοολισμού, αλκοολική χρόνια παγκρεατίτιδα ή αλκοολική κίρρωση του ήπατος. Ο κίνδυνος καρκίνου του παγκρέατος αξιολογήθηκε επίσης σε ομάδες ασθενών που νοσηλεύονταν για μη αλκοολική χρόνια παγκρεατίτιδα ή μη αλκοολική κίρρωση του ήπατος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al, (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute* 101(5):296–305
- Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH, Baghurst KI, Boyle P, Walker AM, (1991). A case–control study of diet and cancer of the pancreas. *American Journal of Epidemiology* 134(2):167–179
- Bansal P, Sonnenberg A, (1995). Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 109(1):247–251
- Bouchardy C, Clavel F, La Vecchia C, Raymond L, Boyle P, (1990). Alcohol, beer and cancer of the pancreas. *International Journal of Cancer* 45(5):842–846
- Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Runia S, Boyle P, (1992). Life-time history of smoking and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *International Journal of Cancer* 50(4):514–522
- Chan JM, Wang F, Holly EA, (2007). Whole grains and risk of pancreatic cancer in a large population-based case–control study in the San Francisco Bay Area, California. *American Journal of Epidemiology* 166(10):1174–1185
- Chan JM, Wang F, Holly EA, (1995). Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case–control study in the San Francisco bay area. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14(9):2093–2097
- Clavel F, Benhamou E, Auquier A, Tarayre M, Flamant R, (1989). Coffee, alcohol, smoking and cancer of the pancreas: a case–control study. *International Journal of Cancer* 43(1):17–21
- Crous-Bou M, Porta M, Lopez T, Jarrod M, Malats N, Morales E, et al, (2009). Lifetime history of alcohol consumption and K-ras mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 50(5):421–430
- Cuzick J, Babiker AG, (1989). Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *International Journal of Cancer* 43(3):415–421
- Durbec JP, Chevillotte G, Bidart JM, Berthezene P, Sarles H, (1983). Diet, alcohol, tobacco and risk of cancer of the pancreas: a case–control study. *British Journal of Cancer Br J Cancer* 47(4):463–470

- Ekbom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyren O, Gridley G, Adami HO, et al, (1994). Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *Journal of the National Cancer Institute* 86:625–627
- Eberle CA, Bracci PM, Holly EA, (2005). Anthropometric factors and pancreatic cancer in a population-based case–control study in the San Francisco Bay area. *Cancer Causes Control* 16(10):1235–1244
- Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Fraumeni JF, (1988). Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case–control study. *American Journal of Epidemiology* 128(2):324–336
- Farrow DC, Davis S, (1990). Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *International Journal of Cancer* 45(5):816–820
- Flowers NT, Naimi TS, Brewer RD, Elder RW, Shults RA, Jiles R, (2008). Patterns of alcohol consumption and alcohol-impaired driving in the United States. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 32(4):639-44
- Friedman GD, Eeden SK, (1993). Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. *International Journal of Epidemiology* 22(1):30–37
- Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, Brandt PA, et al, (2009). Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18(3):765–776
- Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, (1991). Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case–control study in Quebec, Canada. *Cancer* 67(10):2664–2670
- Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ, (2005). Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol* 35(3):205–211
- Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, et al, (1985). Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 55(2):460–467
- Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, (1995). Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. The Italian Pancreatic Cancer Study Group. *Pancreas* 11(3):223–229
- Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, (1997). Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women’s Health Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 6(12):1081–1086

- Heinen MM, Verhage BA, Ambergen TA, Goldbohm RA, Brandt PA, (2009). Alcohol consumption and risk of pancreatic cancer in the Netherlands cohort study. *American Journal of Epidemiology* 169(10):1233–1242
- Heuch I, Kvale G, Jacobsen BK, Bjelke E, (1983). Use of alcohol, tobacco and coffee, and risk of pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 48(5):637–643
- Hiatt RA, Klatsky AL, Armstrong MA, (1988). Pancreatic cancer, blood glucose and beverage consumption. *International Journal of Cancer* 41(6):794–797
- Holly EA, Eberle CA, Bracci PM, (2003). Prior history of allergies and pancreatic cancer in the San Francisco Bay area. *American Journal of Epidemiology* 158(5):432–441
- Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M, (2004). Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case–control study in the San Francisco Bay area. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2(6):510–517
- Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Korrick SA, Altshul LM, et al, (2009). Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 9(2):199–205
- Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, et al, (2003). Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case–control study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *International Journal of Epidemiology* 32(2):257–262
- Jain M, Howe GR, St. Louis P, Miller AB, (1991). Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case–control study from Toronto. *International Journal of Cancer* 47(3):384–389
- Ji BT, Chow WH, Dai Q, McLaughlin JK, Benichou J, Hatch MC, et al, (1995). Cigarette smoking and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer: a case–control study in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 6(4):369–376
- Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiebaut AC, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, et al, (2009). Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *American Journal of Epidemiology* 169(9):1043–1051
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ, (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 59(4):225–249
- Johansen D, Borgstrom A, Lindkvist B, Manjer J, (2009). Different markers of alcohol consumption, smoking and body mass index in relation to risk of pancreatic

cancer. A prospective cohort study within the Malmo Preventive Project. *Pancreatology* 9(5):677–686

Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Toupadaki N, Karakatsani A, Trichopoulos D, (1993). Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus, and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control* 4(4):375–382

Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr, Nyren O, (1997). The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 113(2):587–592

Lee CT, Chang FY, Lee SD, (1996). Risk factors for pancreatic cancer in orientals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 11(5):491–495

Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al, (2002). Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *International Journal of Cancer* 99(5):742–746

Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al, (2002). A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 13(3):249–254

Lowenfels AB¹, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L, (1993). Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *New England Journal of Medicine* 328(20):1433–7

Lyon JL, Mahoney AW, French TK, Moser R Jr, (1992). Coffee consumption and the risk of cancer of the exocrine pancreas: a case-control study in a low-risk population. *Epidemiology* 3(2):164–70

Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE, (1986). Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *Journal of the National Cancer Institute* 76(1):49–60

Malats N, Porta M, Corominas JM, Pinol JL, Rifa J, Real FX, (1997). Ki-ras mutations in exocrine pancreatic cancer: association with clinico-pathological characteristics and with tobacco and alcohol consumption. PANK-ras I Project Investigators. *International Journal of Cancer* 70(6):661–667

Manousos O, Trichopoulos D, Koutselinis A, Papadimitriou C, Polychronopoulou A, Zavitsanos X, (1981). Epidemiologic characteristics and trace elements in pancreatic cancer in Greece. *Cancer Detection and Prevention* 4(1–4):439–442

Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS, (2001). Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 10(5):429–437

Mizuno S, Watanabe S, Nakamura K, Omata M, Oguchi H, Ohashi K, et al, (1992). A multi-institute case–control study on the risk factors of developing pancreatic cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 22(4):286–291

Naimi TS, Brewer RD, Mokdad A, Denny C, Serdula MK, Marks JS, (2003). Binge drinking among US adults. *JAMA* 289(1):70–75

Norell SE, Ahlbom A, Erwald R, Jacobson G, Lindberg-Navier I, Olin R, et al, (1986). Diet and pancreatic cancer: a case–control study. *American Journal of Epidemiology* 124(6):894–902

Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM, (1989). A case–control study of pancreatic cancer and cigarettes, alcohol, coffee and diet. *American Journal of Public Health* 79(8):1016–1019

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P, (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55(2):74–108

Partanen TJ, Vainio HU, Ojajarvi IA, Kauppinen TP, (1997). Pancreas cancer, tobacco smoking and consumption of alcoholic beverages: a case–control study. *Cancer Letters* 116(1):27–32

Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC, (1992). Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *American Journal of Epidemiology* 135(10):1114–1126

Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, Stolzenberg-Solomon RZ, Lowenfels AB, et al, (2009). Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 20(5):785–794

Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE, (1994). A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *International Journal of Cancer* 58(1):46–49

Silverman DT, Brown LM, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, et al. (1995). Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Research* 55(21):4899–4905

- Slebos RJ, Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Zhang RH, et al. K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 9(11):1223–1232
- Steer ML, Waxman I, Freedman S, (1995). Chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 332(22):1482–1490
- Soler M, Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, (1998). Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study. *European Journal of Cancer Prevention* 7(6):455–460
- Stevens RJ, Roddam AW, Spencer EA, Pirie KL, Reeves GK, Green J, et al, (2009). Factors associated with incident and fatal pancreatic cancer in a cohort of middle-aged women. *International Journal of Cancer* 124(10):2400–2405
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, et al, (1999). Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Digestive Diseases and Sciences* 44(7):1303–1311
- Tavani A, Pregnotato A, Negri E, La Vecchia C, (1997). Alcohol consumption and risk of pancreatic cancer. *Nutrition and Cancer* 27(2):157–161
- Thygesen LC, Mikkelsen P, Andersen TV, Tonnesen H, Juel K, Becker U, et al, (2009). Cancer incidence among patients with alcohol use disorders—long-term follow-up. *Alcohol* 44(4):387–391
- Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocchio R, Rota M, et al, (2009). Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *International Journal of Cancer* 126(6):1474–1486
- Villeneuve PJ, Johnson KC, Hanley AJ, Mao Y, (2009). Alcohol, tobacco and coffee consumption and the risk of pancreatic cancer: results from the Canadian Enhanced Surveillance System case-control project. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *European Journal of Cancer Prevention* 9(1):49–58
- Wang F, Gupta S, Holly EA, (2006). Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 15(8):1458–1463
- Wechsler H, Nelson TF, (2001). Binge drinking and the American college student: what's five drinks? *Psychology of Addictive Behaviors* 15(4):287–291

Welsch T, Kleeff J, Seitz HK, Buchler P, Friess H, Buchler MW, (2006). Update on pancreatic cancer and alcohol-associated risk. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21(Suppl 3):S69–S75

Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK, (1993). Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 25:555-64

Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami HO, Ekblom A, (2002). Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 51(2):236–239

Zatonski WA, Boyle P, Przewozniak K, Maisonneuve P, Drosik K, Walker AM, (1993). Cigarette smoking, alcohol, tea and coffee consumption and pancreas cancer risk: a case–control study from Opole, Poland. *International Journal of Cancer* 53(4):601–607

Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, et al, (1993). A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 4(5):477–482